## 2.7.6.12　10045040 試験

### 2.7.6.12.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 表題 | 染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍患者を対象とした ET-743 の安全性試験 |
| 実施国 | 日本 |
| 実施期間 | 最初の患者登録日：2012 年 8 月 20 日<br>継続中（2014 年 6 月 30 日現在） |
| 公表文献 | なし |
| 開発段階 | 第 II 相 |
| 目的 | 主目的<br>染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍（STS）患者を対象に ET-743 投与群の安全性を評価する.<br>副次目的<br>染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象に ET-743 の有効性を評価する. |
| 試験方法 | 多施設共同非盲検単群試験 |
| 患者数 | （計画時）登録例として 37 名<br>（解析時）登録例として 31 名，Full Analysis Set （FAS）として 29 名 |
| 選択基準 | 本試験の対象患者は，登録時に以下の基準をすべて満たすこととした．なお，少なくともサイクル 1 の Day 1 より Day 8 まで入院とした.<br>(1) 比較試験（10045030 試験）で支持療法（BSC）群に割付けられた<br>(2) 10045030 試験において登録前 14 日以内に実施した画像評価と比較して Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）[*1] に従った病勢進行が確認されている<br>(3) 本試験の被験者となることについて，本人又は代諾者より文書での同意が得られている[*2]<br>(4) ET-743 投与において中心静脈ラインからの点滴投与が可能である<br>(5) 登録前 14 日以内の客観資料で病変が確認されている<br>(6) Eastern Cooperative Oncology Group - performance status （ECOG-PS）が 0～1 である<br>(7) 登録前 14 日以内のデータにより，以下の骨髄・肝・腎機能を有する<br>・ 好中球数 ≧1500 /μL<br>・ ヘモグロビン ≧9.0 g/dL<br>・ 血小板数 ≧$10\times10^4$ /μL<br>・ アルブミン ≧2.5 g/dL<br>・ 総ビリルビン ≦1.5 mg/dL<br>・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） ≦2.5×施設基準値上限<br>・ アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT） ≦2.5×施設基準値上限<br>・ アルカリホスファターゼ（ALP） ≦2.5×施設基準値上限（原疾患に起因する場合を除く.）<br>・ クレアチンホスホキナーゼ（CPK） ≦2.5×施設基準値上限<br>・ クレアチニンクリアランス（Ccr）（計算値[*3] 又は実測値）≧30 mL/min<br>実測した場合は，実測値にて本基準を満たすこと<br>(8) 同意取得時の年齢が 19 歳以上である<br>(9) 投与開始から 90 日以上の生存が期待される |

| | |
|---|---|
| | [*1]：RECIST ver.1.1<br>[*2]：被験者が未成年の場合，文書による代諾者の同意及び被験者本人からの署名を得るものとする<br>[*3]： Ccr の計算値については，Cockcroft-Gault の式を用いて適格性を判断する．<br>Ccr（mL/min）＝体重（kg）×（140－年齢）／（72×血清クレアチニン値（mg/dL））<br>女性は得られた値に 0.85 を乗じる |
| 除外基準 | 登録時に以下のいずれかの基準に該当する患者を本試験の対象から除外することとした．<br>(1) デキサメタゾン製剤又は 5-$HT_3$受容体拮抗型制吐剤に過敏症又はその既往を有する<br>(2) 造影剤に対する過敏症又はその既往を有する［単純核磁気共鳴画像法（MRI）を用いて評価が可能な病巣を有する患者は除く］<br>(3) 重症の合併症（肺線維症又は間質性肺炎，腎不全，肝不全，脳血管障害，輸血を必要とする潰瘍，コントロールが困難な糖尿病等）を有する<br>(4) 臨床上問題となる心電図異常が認められているか，又は以下に示す臨床上問題となる心疾患を有している<br>うっ血性心不全，活動性冠動脈疾患，薬物でコントロール不良な不整脈，登録前 1 年以内に発症した心筋梗塞<br>(5) 10045030 試験の終了後から登録までに他の抗癌療法（手術，薬物療法又は放射線療法等）を受けた<br>(6) 全身性の治療が必要な活動性の感染症を有する（感染症に起因する 38°C 以上の発熱を認める等）<br>(7) 登録前 3 ヶ月以内のヒト免疫不全ウィルス（HIV）抗体，又は登録前 28 日以内の B 型肝炎ウィルス表面（HBs）抗原，C 型肝炎ウィルス（HCV）抗体のいずれかが陽性である．なお HCV 抗体が陽性であった場合でも，HCV-RNA を測定し陰性であれば登録可能とする．<br>(8) 症状がある又は治療を要する脳転移を有する<br>(9) 他の悪性新生物の既往を有する（切除又は放射線治療等で根治とみなされる上皮内癌及び基底細胞癌，又は根治治療術施行後 5 年を経過した場合を除く）<br>(10) 体腔液排液を要する胸水，腹水又は心嚢液貯留を有する<br>(11) ステロイド製剤の継続的な全身投与（内服又は静脈内）を受けている<br>(12) 同意取得に影響を及ぼすと思われる精神障害を有する<br>(13) 妊婦，授乳婦又は以下の避妊期間中に避妊することに同意しない男性又は女性<br>避妊期間：<br>男性：治験期間及び治験薬最終投与後 5 ヶ月間<br>女性：治験期間及び治験薬最終投与後 3 ヶ月間<br>妊娠の可能性がある女性（閉経前の女性，最終月経後 1 年未満の女性又は薬剤投与などの医学的理由により 1 年以上月経のない女性，ただし永久的な避妊術を受けた場合は除く）に対しては，十分に問診するとともに，登録前に妊娠検査を実施し，陰性であることを確認する．<br>また，妊娠可能な女性患者又は男性患者が性交渉を行う場合は，パートナーと共に適切な方法（避妊薬，避妊具等）による避妊を徹底させ，避妊を遵守していることを確認する． |

<table>
<tr><td></td><td>(14) 登録前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けた<br>(15) ET-743 の投与歴がある<br>(16) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した</td></tr>
<tr><td>用法・用量<br>使用薬剤</td><td>被験薬<br>ET-743 は白色～灰白色の粉末又は塊の注射剤（凍結乾燥製剤）である．1 バイアル中に，トラベクテジンとして 1.0 mg を含有する．<br>投与量<br>ET-743 の初回投与量として 1.2 mg/m$^2$ を投与した．<br>投与方法<br>Day 1 の ET-743 の投与前にデキサメタゾン 20 mg 及び 5-HT$_3$ 受容体拮抗型制吐剤を静脈内投与することとした．デキサメタゾンの投与終了から約 30 分後に，生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液により 500 mL 以上に希釈した ET-743（初回投与量 1.2 mg/m$^2$）の溶解溶液を，24 時間以上，25 時間以内で中心静脈より点滴投与することとした．その後 Day 21 までの 20 日間（最大 42 日間）観察することとした．これを 1 サイクルとし，投与を繰り返すこととした．<br>ロット番号<br>1 mg バイアル：S09C04A，S10613</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>1 サイクルを 21 日間（最大 42 日間）とし，「被験者の治験参加中止基準」に該当しない限り，投与を継続することとした．</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>安全性<br>本試験に登録された症例を対象に有害事象の頻度及び重症度を評価した．Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE Ver.4.03 日本語訳 JCOG 版）に従って有害事象の判定を行うこととした．<br>有効性<br>RECIST ガイドライン ver. 1.1 に従い，治験実施医療機関及び独立画像評価機関において抗腫瘍効果の判定を行うこととした．</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>統計解析の実施時期<br>10045030 試験における主要評価カットオフ時点及び転帰調査終了時点の二時点で統計解析を行うこととした．主解析は転帰調査終了時点で，すべての症例報告書に基づき，統計解析を実施することとした．<br>解析対象集団
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録されたすべての被験者の集団．</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例</td><td>登録例のうち，治験薬が 1 回でも投与された被験者の集団．</td></tr>
<tr><td>Full Analysis Set（FAS）</td><td>治験薬投与例のうち，10045030 試験の選択基準（3）に合致した被験者で中央病理組織診断により染色体転座陽性の STS と診断され，有効性に関する評価が治験薬投与後に 1 項目でも実施された被験者の集団．</td></tr>
<tr><td>転座陽性例</td><td>FAS のうち，10045030 試験の染色体転座解析施設による解析にて，転座陽性と診断された被験者の集団．</td></tr>
</table>
主要評価項目の解析<br>治験薬投与例を対象に，以下の解析を行うこととした．<br>有害事象<br>治験薬投与例を対象に，有害事象及び副作用の解析［発現症例割合（信頼区間の推定方法には F 分</td></tr>
</table>

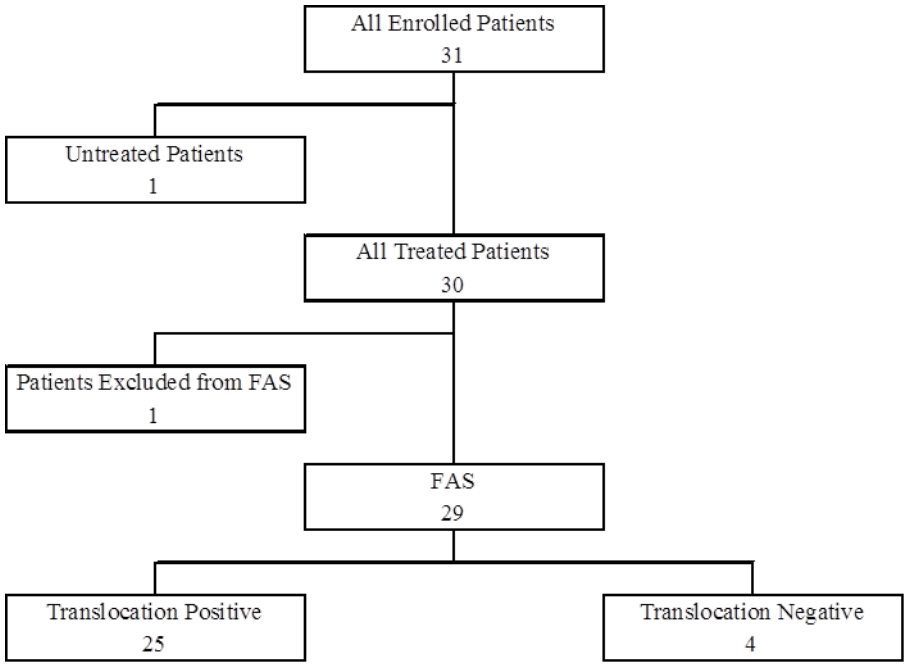
| | |
|---|---|
| | 布に基づく正確な方法を用いる），並びに各被験者の有害事象項目ごとの最高グレードについてグレード別の症例数及び発現率を算出］をすることとした．臨床検査値については，主たる血液毒性（リンパ球数，好中球数，ヘモグロビン量，血小板数）及び肝毒性（AST，ALT）について，被験者ごとの測定値の推移をグラフで示すこととした．<br><br>副次評価項目の解析<br><br>FAS を対象に有効性の解析を行うこととした．FAS と転座陽性例が異なる場合，転座陽性例を対象とし，解析を行うこととした．抗腫瘍効果に関連する評価項目は，独立画像評価機関及び治験責任医師の評価データを用いて解析を行うこととした．<br>(1)　奏効率及び病態制御率<br>抗腫瘍効果（最良総合効果）の頻度集計を行い，奏効率及び病態制御率［完全奏効（CR），部分奏効（PR）又は安定（SD）の被験者の有効性評価例症例に対する割合］，並びにその 95%信頼区間（CI）を算出することとした．CI の推定方法には，F 分布に基づく正確な方法を用いることとした．同様の解析を Choi 規準でも実施することとした．<br>(2)　無増悪生存期間（PFS）<br>Kaplan-Meier 法を用いて PFS 曲線を作成し，PFS 中央値及び 95%CI を算出するとともに，3 ヶ月ごとの at risk の症例数及び累積 Event Free Rate を表示することとした．特に，3 ヶ月及び 6 ヶ月時点の累積 Event Free Rate を無増悪生存率として結果を示すこととした．同様の解析を Choi 規準でも実施することとした．<br>(3)　全生存期間（OS）<br>Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を作成し，生存期間中央値及び 95%CI を算出するとともに，3 ヶ月ごとの at risk の症例数及び累積生存率を表示することとした． |

## 2.7.6.12.2　治験対象患者

### 2.7.6.12.2.1　患者の内訳

登録例は 2014 年 2 月 8 日のデータカットオフ時点で 31 名であった．1 名が治験薬を投与されず，別の 1 名は中央病理組織診断により染色体転座陽性の STS と診断されなかったため，FAS は 29 名であった．中央病理組織診断の結果から転座陽性例は 25 名であった．

登録例 31 名のうち 1 名が登録後投与前に原疾患の進行により死亡したため治験薬投与例は 30 名であった．




第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 図 10.1.1-1

**図 2.7.6.12.2.1-1 患者の内訳（有効性）**

データカットオフ時点で治験継続中の患者は 8 名（27.6%）であった．主な終了又は中止理由は「臨床的に明らかな病勢の進行又は併発疾患により，治験を遂行できない又は投与の継続が被験者の不利益になると判断したため」であり 17 名であった．

**表 2.7.6.12.2.1-1 終了又は中止理由の一覧表**

| Number of Patients | | | N | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 29 | 継続 | | 8 | (27.6) |
| | 終了(中止) | | 21 | (72.4) |
| | | 有害事象の発現により治験継続が困難なため | 1 | |
| | | 被験者（又は代諾者）から同意撤回の申し出があったため（有害事象による治験継続拒否） | 1 | |
| | | 被験者（又は代諾者）から同意撤回の申し出があったため（その他） | 2 | |
| | | 臨床的に明らかな病勢の進行又は併発疾患により，治験を遂行できない又は投与の継続が被験者の不利益になると判断したため | 17 | |

Analysis Set: FAS

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 10.1.2-1

## 2.7.6.12.2.2 人口統計学的特性

年齢の中央値は 38.0 歳（範囲 25～60 歳）であり，すべての患者が 65 歳未満であった．初回診断時の年齢の中央値は，36.0 歳（範囲 20～55 歳）であった．

PS 1 の患者は 13 名（44.8%），既往歴を有する患者は 3 名（10.3%），合併症を有する患者は 19 名（65.5%）であった．

## 表 2.7.6.12.2.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性

| | | (N= 29) | |
|---|---|---|---|
| | | N | (%) |
| Gender | | | |
| | Male | 17 | ( 58.6) |
| | Female | 12 | ( 41.4) |
| Age(years) | | | |
| | N | 29 | |
| | Mean(S.D.) | 39.5(10.6) | |
| | Median | 38.0 | |
| | Range[Min , Max] | [25 , 60] | |
| Age Category1(years) | | | |
| | <65 | 29 | (100.0) |
| Age Category2(years) | | | |
| | <40 | 16 | ( 55.2) |
| | 40-<50 | 8 | ( 27.6) |
| | 50-<60 | 4 | ( 13.8) |
| | 60-<70 | 1 | ( 3.4) |
| Age at the First Diagnosis(years) | | | |
| | N | 29 | |
| | Mean(S.D.) | 35.3(11.1) | |
| | Median | 36.0 | |
| | Range[Min , Max] | [20 , 55] | |
| Age Category at the First Diagnosis(years) | | | |
| | 20-< | 29 | (100.0) |
| Height(cm) | | | |
| | N | 29 | |
| | Mean(S.D.) | 167.16(8.80) | |
| | Median | 167.60 | |
| | Range[Min , Max] | [148.1 , 181.2] | |
| Weight(kg) | | | |
| | N | 29 | |
| | Mean(S.D.) | 63.48(13.66) | |
| | Median | 63.00 | |
| | Range[Min , Max] | [42.1 , 100.2] | |
| BSA($m^2$) | | | |
| | N | 29 | |
| | Mean(S.D.) | 1.7081(0.1946) | |
| | Median | 1.7160 | |
| | Range[Min , Max] | [1.361 , 2.190] | |
| BSA Category($m^2$) | | | |
| | 1.250-<1.500 | 5 | ( 17.2) |
| | 1.500 -< | 24 | ( 82.8) |
| PS | | | |
| | 0 | 16 | ( 55.2) |
| | 1 | 13 | ( 44.8) |
| Anamnesis | | | |
| | No | 26 | ( 89.7) |
| | Yes | 3 | ( 10.3) |
| Complications | | | |
| | No | 10 | ( 34.5) |
| | Yes | 19 | ( 65.5) |

Analysis Set: FAS

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.2-1

治験実施医療機関において診断された組織型は滑膜肉腫が 10 名（34.5%），粘液型/円形細胞型脂肪肉腫が 8 名（27.6%）の順に多く，組織学的悪性度は多くの患者で高悪性度であり 18 名（62.1%）であった．登録時の染色体転座解析で陽性と判定された患者は 25 名（86.2%）であった．

原発巣の部位は，下肢が 15 名（51.7%）と最も多く，治験担当医師の評価による登録時の病巣の部位（1 名に複数部位の場合あり）は，肺が 20 名（69.0%），軟部組織が 19 名（65.5%）の順に多かった．このほかリンパ節及び骨が各 7 名（24.1%），肝臓が 3 名（10.3%）であった．一方で，独立画像評価機関が評価した登録時の病巣の部位（1 名に複数部位の場合あり）は肺が 18 名（62.1%），腹膜が 10 名（34.5%），リンパ節が 9 名（31.0%）の順に多かった．

## 表 2.7.6.12.2.2-2 疾患の特性

| | | (N= 29) | |
|---|---|---|---|
| | | N | (%) |
| Histological Type by Investigator | | | |
| | 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫 | 8 | ( 27.6) |
| | 胞巣型横紋筋肉腫 | 3 | ( 10.3) |
| | 滑膜肉腫 | 10 | ( 34.5) |
| | 胞巣状軟部肉腫 | 1 | ( 3.4) |
| | 明細胞肉腫 | 1 | ( 3.4) |
| | 間葉型軟骨肉腫 | 3 | ( 10.3) |
| | 骨外性Ewing肉腫/PNET | 2 | ( 6.9) |
| | 線維形成性小細胞腫瘍 | 1 | ( 3.4) |
| Histological Type by Central Pathology Review | | | |
| | 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫 | 8 | ( 27.6) |
| | 胞巣型横紋筋肉腫 | 3 | ( 10.3) |
| | 滑膜肉腫 | 10 | ( 34.5) |
| | 胞巣状軟部肉腫 | 1 | ( 3.4) |
| | 明細胞肉腫 | 1 | ( 3.4) |
| | 間葉型軟骨肉腫 | 3 | ( 10.3) |
| | 骨外性Ewing肉腫/PNET | 2 | ( 6.9) |
| | 線維形成性小細胞腫瘍 | 1 | ( 3.4) |
| Type of Diagnostics | | | |
| | 組織診 | 29 | (100.0) |
| Histological Grade | | | |
| | 中悪性度 | 8 | ( 27.6) |
| | 高悪性度 | 18 | ( 62.1) |
| | 評価不能 | 2 | ( 6.9) |
| | 情報未入手 | 1 | ( 3.4) |
| Tumor Depth | | | |
| | 表在性 | 1 | ( 3.4) |
| | 深在性 | 27 | ( 93.1) |
| | 不明 | 1 | ( 3.4) |
| Genetic Test | | | |
| | 無 | 12 | ( 41.4) |
| | 有 | 17 | ( 58.6) |
| Translocation | | | |
| | 陰性 | 1 | ( 3.4) |
| | 陽性 | 25 | ( 86.2) |
| | 判定不能 | 3 | ( 10.3) |
| Primary Lesion | | | |
| | 上肢 | 1 | ( 3.4) |
| | 下肢 | 15 | ( 51.7) |
| | 顔面 | 4 | ( 13.8) |
| | 頸部 | 1 | ( 3.4) |
| | その他 | 1 | ( 3.4) |
| | 胸壁 | 1 | ( 3.4) |
| | 後腹膜 | 2 | ( 6.9) |
| | その他(腹部/骨盤) | 4 | ( 13.8) |
| Primary Lesion at enrollment | | | |
| | 無 | 23 | ( 79.3) |
| | 有 | 6 | ( 20.7) |
| Site by Investigator† | | | |
| | 肺 | 20 | ( 69.0) |
| | 肝臓 | 3 | ( 10.3) |
| | リンパ節 | 7 | ( 24.1) |
| | 骨 | 7 | ( 24.1) |
| | 軟部組織 | 19 | ( 65.5) |
| | その他 | 5 | ( 17.2) |

## 表 2.7.6.12.2.2-2 疾患の特性（続き）

| | | (N= 29) N | (%) |
|---|---|---|---|
| Liver Metastatic by Investigator | | | |
| | No | 26 | ( 89.7) |
| | Yes | 3 | ( 10.3) |
| Lung Metastatic by Investigator | | | |
| | No | 9 | ( 31.0) |
| | Yes | 20 | ( 69.0) |
| Lymph Metastatic by Investigator | | | |
| | No | 22 | ( 75.9) |
| | Yes | 7 | ( 24.1) |
| Sum of the Diameters of Target Lesion by Investigator(mm) | | | |
| | N | 29 | |
| | Mean(S.D.) | 159.4(118.4) | |
| | Median | 137.0 | |
| | Range[Min , Max] | [30 , 427] | |
| Category of Sum of the Diameters of Target Lesion by Investigator (mm) | | | |
| | <50 | 5 | ( 17.2) |
| | 50<- <100 | 7 | ( 24.1) |
| | 100-< | 17 | ( 58.6) |
| Site by Independent Radiologic Image Assessment† | | | |
| | リンパ節 | 9 | ( 31.0) |
| | 肝臓 | 3 | ( 10.3) |
| | 胸水 | 2 | ( 6.9) |
| | 胸膜 | 8 | ( 27.6) |
| | 筋 | 7 | ( 24.1) |
| | 骨 | 5 | ( 17.2) |
| | 腎臓 | 1 | ( 3.4) |
| | 肺 | 18 | ( 62.1) |
| | 腹水 | 3 | ( 10.3) |
| | 腹壁 | 1 | ( 3.4) |
| | 腹膜 | 10 | ( 34.5) |
| Liver Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment | | | |
| | No | 26 | ( 89.7) |
| | Yes | 3 | ( 10.3) |
| Lung Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment | | | |
| | No | 11 | ( 37.9) |
| | Yes | 18 | ( 62.1) |
| Lymph Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment | | | |
| | No | 20 | ( 69.0) |
| | Yes | 9 | ( 31.0) |
| Sum of the Diameters of Target Lesion by Independent Radiologic Image Assessment (mm) | | | |
| | N | 29 | |
| | Mean(S.D.) | 149.34(104.62) | |
| | Median | 134.20 | |
| | Range[Min , Max] | [25.7 , 422.7] | |
| Category of Sum of the Diameters of Target Lesion by Independent Radiologic Image Assessment (mm) | | | |
| | <50 | 6 | ( 20.7) |
| | 50<- <100 | 7 | ( 24.1) |
| | 100-< | 16 | ( 55.2) |
| Time from Initial Diagnosis to Enrolled Date(Months) | | | |
| | N | 29 | |
| | Mean(S.D.) | 48.29(43.94) | |
| | Median | 36.60 | |
| | Range[Min , Max] | [2.7 , 167.3] | |
| Time Category from Initial Diagnosis to Enrolled Date(Months) | | | |
| | <24 | 9 | ( 31.0) |
| | 24-< | 20 | ( 69.0) |

Analysis Set: FAS
†: Multiple answers allowed

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.2-2

手術歴は 25 名（86.2%）の患者が有していた．化学療法の前治療歴はすべての患者が有しており，すべての患者がアントラサイクリン系薬剤を含んだ前治療歴を有していた．

術前化学療法を実施した患者は 9 名（31.0%），術後化学療法を実施した患者は 6 名（20.7%），進行・再発病変に対する全身化学療法を実施した患者は 25 名（86.2%）であった．

進行・再発病変に対する全身化学療法の前治療レジメン数の中央値は 2.0 レジメン（範囲 0～4 レジメン）であった．直近の前治療の増悪確認日から登録日までの期間が 3 ヶ月以上の患者は，6 名（20.7%），3 ヶ月未満の患者は 16 名（55.2%）であった．

## 表 2.7.6.12.2.2-3 前治療

| | | (N= 29) | |
|---|---|---|---|
| | | N | (%) |
| Prior Therapy History | | | |
| | 進行・再発 | 25 | ( 86.2) |
| | 術前又は術後補助化学療法のみ | 4 | ( 13.8) |
| Time from start date of first systemic anticancer agents to PD(Weeks) | | | |
| | N | 15 | |
| | Mean(S.D.) | 47.97(71.21) | |
| | Median | 14.30 | |
| | Range[Min , Max] | [ 3.1 , 275.1 ] | |
| Surgical History | | | |
| | No | 4 | ( 13.8) |
| | Yes | 25 | ( 86.2) |
| Radiotherapy | | | |
| | No | 14 | ( 48.3) |
| | Yes | 15 | ( 51.7) |
| Neoadjuvant Chemotherapy | | | |
| | No | 20 | ( 69.0) |
| | Yes | 9 | ( 31.0) |
| Postoperative Adjuvant Chemotherapy | | | |
| | No | 23 | ( 79.3) |
| | Yes | 6 | ( 20.7) |
| Maintenance Therapy | | | |
| | No | 29 | (100.0) |
| Systemic Anticancer Agents | | | |
| | No | 4 | ( 13.8) |
| | Yes | 25 | ( 86.2) |
| Anthracycline for Anticancer Agents† | | | |
| | Yes | 29 | (100.0) |
| Time from PD in last prior treatment to Enrolled Date(Months) | | | |
| | <3 | 16 | ( 55.2) |
| | 3-< | 6 | ( 20.7) |
| | Not Applicable | 7 | ( 24.1) |
| Number of Regimen of Prior Systemic Anticancer Agents | | | |
| | 0 | 4 | ( 13.8) |
| | 1 | 7 | ( 24.1) |
| | 2 | 9 | ( 31.0) |
| | 3 | 7 | ( 24.1) |
| | 4以上 | 2 | ( 6.9) |
| | N | 29 | |
| | Mean(S.D.) | 1.9(1.2) | |
| | Median | 2.0 | |
| | Range[Min , Max] | [ 0 , 4 ] | |
| Number of Prior Systemic Anticancer Agents | | | |
| | 0 | 4 | ( 13.8) |
| | 2 | 4 | ( 13.8) |
| | 3 | 5 | ( 17.2) |
| | 4 | 3 | ( 10.3) |
| | 5 | 4 | ( 13.8) |
| | 6 | 2 | ( 6.9) |
| | 7 | 4 | ( 13.8) |
| | 8 | 3 | ( 10.3) |
| | N | 29 | |
| | Mean(S.D.) | 4.1(2.5) | |
| | Median | 4.0 | |
| | Range[Min , Max] | [ 0 , 8 ] | |

Analysis Set: FAS

† Anthracycline includes Doxorubicin, Adriamycin, Epirubicin, Pirarubicin, Pinorubin and Therarubicin

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.2-3

### 2.7.6.12.3 治験薬の投与状況

本剤の総投与回数及び総投与量の中央値は，それぞれ 4.0 回（範囲 1～14 回）及び 7.1000 mg（範囲 1.630～24.990 mg）であった．サイクル 1 の投与開始日を起点とした治療期間の中央値は 86.0 日（範囲 2～429 日）であった．

表 2.7.6.12.3-1 総投与回数及び総投与量

| | | (N=29) |
|---|---|---|
| Total Number of Dosing | | |
| | N | 29 |
| | Mean(S.D.) | 4.4( 3.4) |
| | Median | 4.0 |
| | Range[Min , Max] | [ 1 , 14 ] |
| Cumulative Dose(mg) | | |
| | N | 29 |
| | Mean(S.D.) | 8.8688( 6.6784) |
| | Median | 7.1000 |
| | Range[Min , Max] | [ 1.630 , 24.990 ] |

Analysis Set: FAS

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.3.1.1-1

表 2.7.6.12.3-2 治療期間

| | | (N= 29)<br>(Days) |
|---|---|---|
| Duration of Treatment* | | |
| | N | 29 |
| | Mean(S.D.) | 119.3( 106.5) |
| | Median | 86.0 |
| | Range[Min , Max] | [ 2 , 429 ] |

Analysis Set: FAS
* Duration of Treatment (Days) = (date decided to completion/discontinuation) - (start date of administration in cycle 1) + 1

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.3.1.1-2

本剤を減量した患者は 3 名（10.3%），投与中断した患者は該当がなく，休薬期間を延長した患者は 22 名（75.9%）であった．

## 表 2.7.6.12.3-3 サイクルごとの投与状況

| | Cycle 1<br>N (%) | Cycle 2<br>N (%) | Cycle 3<br>N (%) | Cycle 4<br>N (%) | Cycle 5<br>N (%) | Cycle 6<br>N (%) | Cycle 7<br>N (%) | Cycle 8<br>N (%) | Cycle 9<br>N (%) | Cycle 10<br>N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Patients | 29 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 | 2 |
| Dose | | | | | | | | | | |
| 1.2 mg/m$^2$ | 29(100.0) | 21( 95.5) | 16( 88.9) | 12( 80.0) | 9( 90.0) | 8( 88.9) | 7( 87.5) | 5( 83.3) | 3( 75.0) | 2(100.0) |
| 1.0 mg/m$^2$ | 0( 0.0) | 1( 4.5) | 2( 11.1) | 3( 20.0) | 1( 10.0) | 1( 11.1) | 1( 12.5) | 1( 16.7) | 1( 25.0) | 0( 0.0) |
| 0.8 mg/m$^2$ | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| Drug Interruption in the Cycle : No | 29(100.0) | 22(100.0) | 18(100.0) | 15(100.0) | 10(100.0) | 9(100.0) | 8(100.0) | 6(100.0) | 4(100.0) | 2(100.0) |
| Drug Interruption in the Cycle : Yes | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 有害事象のため | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| その他 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| Dose Change from the Previous Cycle : No | | 21( 95.5) | 17( 94.4) | 14( 93.3) | 10(100.0) | 9(100.0) | 8(100.0) | 6(100.0) | 4(100.0) | 2(100.0) |
| Dose Reduction from the Previous Cycle | | 1( 4.5) | 1( 5.6) | 1( 6.7) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 有害事象のため | | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| その他 | | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| Dose Change from the Previous Cycle : No | | 22(100.0) | 18(100.0) | 15(100.0) | 10(100.0) | 9(100.0) | 8(100.0) | 6(100.0) | 4(100.0) | 2(100.0) |
| Dose Increase from the Previous Cycle | | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 有害事象のため | | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| その他 | | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| Cycle Delay : No | 9( 31.0) | 4( 18.2) | 2( 11.1) | 3( 20.0) | 1( 10.0) | 1( 11.1) | 2( 25.0) | 1( 16.7) | 2( 50.0) | 1( 50.0) |
| Cycle Delay | 20( 69.0) | 18( 81.8) | 16( 88.9) | 12( 80.0) | 9( 90.0) | 8( 88.9) | 6( 75.0) | 5( 83.3) | 2( 50.0) | 1( 50.0) |
| 有害事象のため | 19( 95.0) | 16( 88.9) | 16(100.0) | 9( 75.0) | 9(100.0) | 7( 87.5) | 4( 66.7) | 4( 80.0) | 2(100.0) | 0( 0.0) |
| 来院都合 | 1( 5.0) | 2( 11.1) | 0( 0.0) | 3( 25.0) | 0( 0.0) | 1( 12.5) | 2( 33.3) | 1( 20.0) | 0( 0.0) | 1(100.0) |
| その他 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |

Analysis Set: FAS

## 表 2.7.6.12.3-3 サイクルごとの投与状況（続き）

| | Cycle 11<br>N (%) | Cycle 12<br>N (%) | Cycle 13<br>N (%) | Cycle 14<br>N (%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of Patients | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Dose | | | | |
| 1.2 mg/m$^2$ | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 1.0 mg/m$^2$ | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 0.8 mg/m$^2$ | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| Drug Interruption in the Cycle : No | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| Drug Interruption in the Cycle : Yes | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 有害事象のため | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| その他 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| Dose Change from the Previous Cycle : No | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| Dose Reduction from the Previous Cycle | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 有害事象のため | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| その他 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| Dose Change from the Previous Cycle : No | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| Dose Increase from the Previous Cycle | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 有害事象のため | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| その他 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| Cycle Delay : No | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| Cycle Delay | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 有害事象のため | 0( 0.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 来院都合 | 1(100.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| その他 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |

Analysis Set: FAS

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.3.1.3-2

本剤は 24 時間の点滴静注にて投与を行うが，投与を途中で中断した患者はいなかった．また，本剤を減量した患者はサイクル 2～4 で各 1 名おり，本剤の投与を継続した患者の多くは有害事象及び患者の来院都合のため本剤の投与を延期した．なお最終サイクルの中央値（範囲）は 4.0 サイクル（1～14 サイクル）であった．

**表 2.7.6.12.3-4　サイクルごとの患者数及び最終サイクル**

| | | (N=29) | |
|---|---|---|---|
| | | N | (%) |
| Number of Patients in each Cycle | | | |
| | 1 | 29 | (100.0) |
| | 2 | 22 | (75.9) |
| | 3 | 18 | (62.1) |
| | 4 | 15 | (51.7) |
| | 5 | 10 | (34.5) |
| | 6 | 9 | (31.0) |
| | 7 | 8 | (27.6) |
| | 8 | 6 | (20.7) |
| | 9 | 4 | (13.8) |
| | 10 | 2 | (6.9) |
| | 11 | 1 | (3.4) |
| | 12 | 1 | (3.4) |
| | 13 | 1 | (3.4) |
| | 14 | 1 | (3.4) |
| | Total Cycle | 127 | |
| Final Cycle of each Patients | | | |
| | N | 29 | |
| | Mean(S.D.) | 4.4( 3.4) | |
| | Median | 4.0 | |
| | Range[Min , Max] | [ 1 , 14 ] | |

Analysis Set: FAS

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.3.1.3-1

Relative Dose Intensity の中央値は 80.41%であり，11 名（37.9%）が 90%以上であったが，本剤の減量及び投与延期が影響し，14 名（48.3%）が 80%未満であった．

表 2.7.6.12.3-5 Dose Intensity

| | (N=29) | |
|---|---|---|
| | N | (%) |
| Actual Dose Intensity (mg/m$^2$/week)* | | |
| N | 29 | |
| Mean(S.D.) | 0.3281( 0.0546) | |
| Median | 0.3216 | |
| Range[Min , Max] | [ 0.230 , 0.400 ] | |
| Relative Dose Intensity (%) † | | |
| N | 29 | |
| Mean(S.D.) | 82.02( 13.65) | |
| Median | 80.41 | |
| Range[Min , Max] | [ 57.4 , 100.0 ] | |
| Relative Dose Intensity Category (%) | | |
| < 80% | 14 ( 48.3) | |
| 80% -< 90% | 4 ( 13.8) | |
| 90% -< | 11 ( 37.9) | |

Analysis Set: FAS

* Actual Dose Intensity (mg/m$^2$/week) = (Cumulative Dose During the Study[mg] / BSA[m$^2$]) / (((Start Date of Administration in Final Cycle - Start Date of Administration in Cycle 1) + 21) / 7)

† Relative Dose Intensity (%) = Actual Dose Intensity[mg/m$^2$/week] / (1.2[mg/m$^2$] / 3[week]) × 100

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.3.1.4-1

## 2.7.6.12.4 有効性の評価

FAS 及び転座陽性例を対象として有効性の解析を実施した．データカットオフ日は 2014 年 2 月 8 日とした.

### 2.7.6.12.4.1 奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関判定）

FAS を対象とした RECIST による奏効率及び病態制御率を表 2.7.6.12.4.1-1 に示した.

CR と判定された患者はいなかった．PR と判定された患者は 4 名，奏効率は 13.8%（95%CI：3.9%～31.7%）であった．PR と判定された 4 名の患者の組織型は粘液型/円形細胞型脂肪肉腫が 3 名及び滑膜肉腫が 1 名であった.

病態制御率は 69.0%（95%CI：49.2%～84.7%）であった.

表 2.7.6.12.4.1-1 奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関：FAS）

| | (N= 29) | |
|---|---|---|
| | N | (%) |
| CR | 0 | ( 0.0) |
| PR | 4 | ( 13.8) |
| SD | 16 | ( 55.2) |
| PD | 4 | ( 13.8) |
| NE | 5 | ( 17.2) |
| Response Rate(CR+PR) | 4 | ( 13.8) |
| 95%CI(%) | | [ 3.9, 31.7] |
| Disease Control Rate(CR+PR+SD) | 20 | ( 69.0) |
| 95%CI(%) | | [ 49.2, 84.7] |

Analysis Set: FAS

NE: not evaluable

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.4.1.1.1-1

FAS を対象とした Choi 規準による奏効率及び病態制御率を表 2.7.6.12.4.1-2 に示した.

CR と判定された患者はいなかった．PR と判定された患者は 5 名，奏効率は 17.2%（95%CI：5.8%～35.8%）であった．PR と判定された 5 名の患者の組織型はいずれも粘液型/円形細胞型脂肪肉腫であった.

病態制御率は 34.5%（95%CI：17.9%～54.3%）であった.

表 2.7.6.12.4.1-2 Choi 規準による奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関：FAS）

| | (N= 29) | |
|---|---|---|
| | N | (%) |
| CR | 0 | ( 0.0) |
| PR | 5 | ( 17.2) |
| SD | 5 | ( 17.2) |
| PD | 4 | ( 13.8) |
| NE | 15 | ( 51.7) |
| Response Rate(CR+PR) | 5 | ( 17.2) |
| 95%CI(%) | | [ 5.8, 35.8] |
| Disease Control Rate(CR+PR+SD) | 10 | ( 34.5) |
| 95%CI(%) | | [ 17.9, 54.3] |

Analysis Set: FAS
NE: not evaluable

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.4.1.1.1-2

## 2.7.6.12.4.2 奏効率及び病態制御率（治験責任医師判定）

FAS を対象とした RECIST による奏効率及び病態制御率を表 2.7.6.12.4.2-1 に示した.

CR と判定された患者はいなかった．PR と判定された患者は 3 名，奏効率は 10.3%（95%CI：2.2%～27.4%）であった．PR と判定された 3 名の患者の組織型は粘液型/円形細胞型脂肪肉腫が 2 名，滑膜肉腫が 1 名であった.

病態制御率は 69.0%（95%CI：49.2%～84.7%）であった.

表 2.7.6.12.4.2-1 奏効率及び病態制御率（治験責任医師：FAS）

| | (N= 29) | |
|---|---|---|
| | N | (%) |
| CR | 0 | ( 0.0) |
| PR | 3 | ( 10.3) |
| SD | 17 | ( 58.6) |
| PD | 5 | ( 17.2) |
| NE | 4 | ( 13.8) |
| Response Rate(CR+PR) | 3 | ( 10.3) |
| 95%CI(%) | | [ 2.2, 27.4] |
| Disease Control Rate(CR+PR+SD) | 20 | ( 69.0) |
| 95%CI(%) | | [ 49.2, 84.7] |

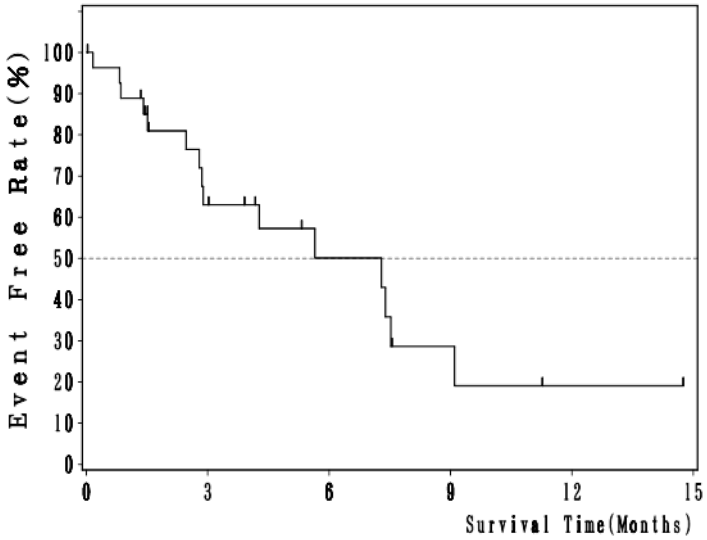
Analysis Set: FAS
NE: not evaluable

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.4.1.1.2-1

### 2.7.6.12.4.3　無増悪生存期間（独立画像評価機関判定）

FAS を対象とした RECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線を推定し，PFS の中央値と 95%CI を図 2.7.6.12.4.3-1 に示した.

PFS の中央値は 7.3 ヶ月（95%CI：2.9 ヶ月～9.1 ヶ月）であった. 3 ヶ月及び 6 ヶ月 PFR は 63.0%及び 50.1%であった.




| Time (Months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of Patient At Risk | 29 | 14 | 7 | 3 | 1 |
| Cumulative Event Free Rate (%) | 100.0 | 63.0 | 50.1 | 28.6 | 19.1 |

| | | PFS(Months) | |
|---|---|---|---|
| N | Event | Median | 95% CI |
| 29 | 15 | 7.3 | [2.9 , 9.1] |

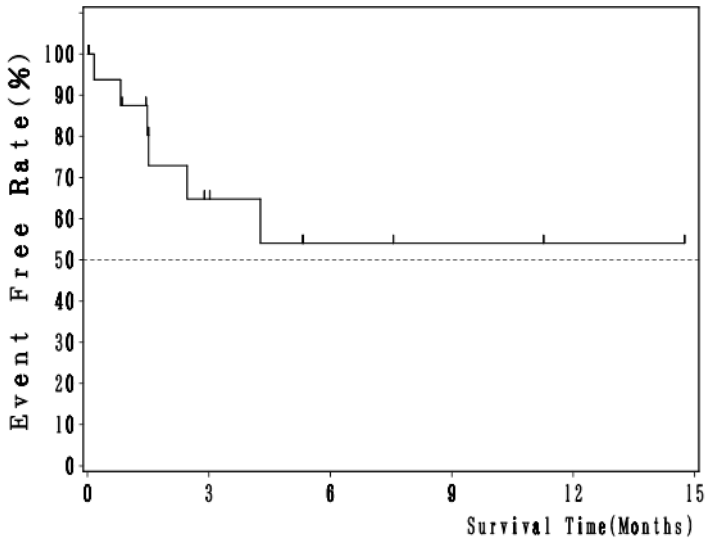
Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.
1 year corresponds to 12 months.

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 図 11.4.1.2.1-1

**図 2.7.6.12.4.3-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）**

FAS を対象とした Choi 規準による PFS の Kaplan-Meier 曲線を推定し，PFS の中央値と 95%CI を図 2.7.6.12.4.3-2 に示した.

PFS の中央値は未到達（95%CI：2.5 ヶ月～未到達）であった．3 ヶ月及び 6 ヶ月 PFR は 64.8%及び 54.0%であった.




| Time (Months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of Patient At Risk | 29 | 7 | 3 | 2 | 1 |
| Cumulative Event Free Rate (%) | 100.0 | 64.8 | 54.0 | 54.0 | 54.0 |

| | | PFS(Months) | |
|---|---|---|---|
| N | Event | Median | 95% CI |
| 29 | 6 | - | [2.5 , -] |

Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.
1 year corresponds to 12 months.

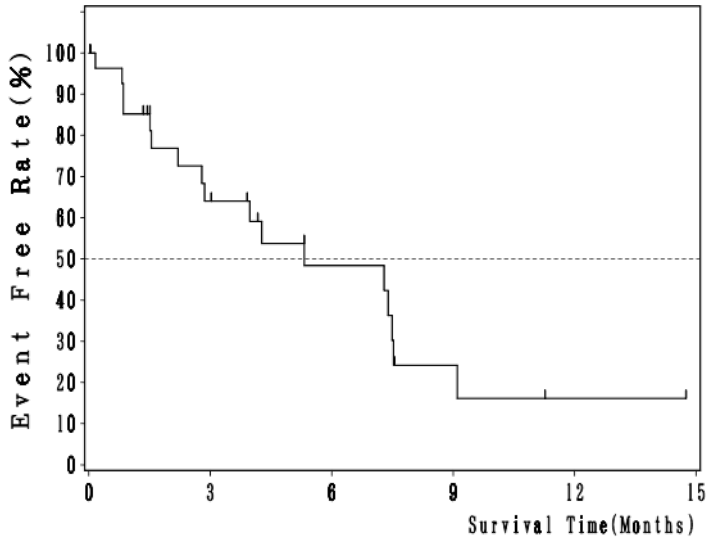
第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 図 11.4.1.2.1-2

**図 2.7.6.12.4.3-2 Choi 規準による PFS の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）**

## 2.7.6.12.4.4 無増悪生存期間（治験責任医師判定）

FAS を対象とした RECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線を推定し，PFS の中央値と 95%CI を図 2.7.6.12.4.4-1 に示した.

PFS の中央値は 5.3 ヶ月（95%CI：2.9 ヶ月～7.5 ヶ月）であった. 3 ヶ月及び 6 ヶ月 PFR は 64.0%及び 48.4%であった.




| Time (Months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of Patient At Risk | 29 | 15 | 8 | 3 | 1 |
| Cumulative Event Free Rate (%) | 100.0 | 64.0 | 48.4 | 24.2 | 16.1 |

| | | PFS(Months) | |
|---|---|---|---|
| N | Event | Median | 95% CI |
| 29 | 17 | 5.3 | [2.9 , 7.5] |

Analysis Set: FAS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 図 11.4.1.2.2-1

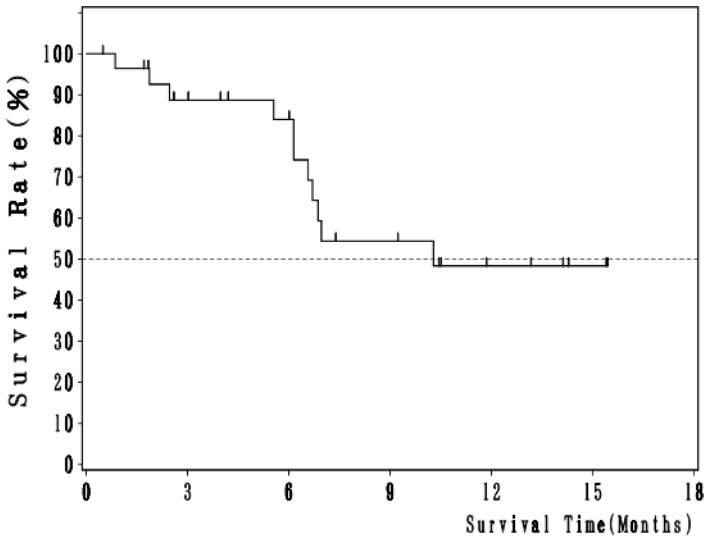
**図 2.7.6.12.4.4-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（治験責任医師：FAS）**

## 2.7.6.12.4.5 全生存期間

死亡例数は 11 名（37.9%），打ち切り例数は 18 名（62.1%）であった．すべての死亡理由が原疾患であった．なお転帰不明の患者はいなかった．

FAS を対象とした OS の Kaplan-Meier 曲線と OS の中央値を図 2.7.6.12.4.5-1 に示した．

OS の中央値は 10.3 ヶ月（95%CI：6.6 ヶ月～未到達）であった．




| Time (Months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Patient At Risk | 29 | 22 | 18 | 10 | 5 | 2 |
| Cumulative survival(%) | 100.0 | 88.7 | 84.0 | 54.4 | 48.3 | 48.3 |

| | | OS(Months) | |
|---|---|---|---|
| N | Event | Median | 95% CI |
| 29 | 11 | 10.3 | [6.6 , -] |

Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.
1 year corresponds to 12 months.

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 図 11.4.1.3-1

図 2.7.6.12.4.5-1 OS の Kaplan-Meier 曲線

## 2.7.6.12.5 安全性の評価

本剤を投与した患者は 30 名であった．しかし，このうち 2 名が 2014 年 2 月 8 日のデータカットオフ時点でサイクル 1 の期間を終了しておらず，本項ではこの 2 名を除いた 28 名で安全性を評価した．なお，重篤な有害事象及び重要な有害事象は，2014 年 2 月 8 日のデータカットオフ時点までの情報に基づき評価した．

### 2.7.6.12.5.1 有害事象及び副作用の発現割合

本試験で発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.12.5.1-1 に示した．

## 表 2.7.6.12.5.1-1　有害事象及び副作用

| MedDRA(ver.16.1) | Adverse Event | | Adverse Drug Reaction | |
|---|---|---|---|---|
| | ET-743(N=28) | | ET-743(N=28) | |
| System Organ Class | Incidence Rate* | >=G3 | Incidence Rate* | >=G3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| 何らかの有害事象または副作用 | 28(100.0) | 26( 92.9) | 27( 96.4) | 26( 92.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | 8( 28.6) | 8( 28.6) | 8( 28.6) | 8( 28.6) |
| 貧血 | 7( 25.0) | 7( 25.0) | 7( 25.0) | 7( 25.0) |
| 発熱性好中球減少症 | 5( 17.9) | 5( 17.9) | 5( 17.9) | 5( 17.9) |
| 心臓障害 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 頻脈 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 眼障害 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 眼の障害 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 胃腸障害 | 28(100.0) | 2( 7.1) | 26( 92.9) | 1( 3.6) |
| 腹部不快感 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 便秘 | 17( 60.7) | 1( 3.6) | 12( 42.9) | 0( 0.0) |
| 下痢 | 4( 14.3) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | 0( 0.0) |
| 嚥下障害 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 胃炎 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 悪心 | 26( 92.9) | 1( 3.6) | 25( 89.3) | 1( 3.6) |
| 歯周病 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 口内炎 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | 0( 0.0) |
| 歯痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 嘔吐 | 11( 39.3) | 0( 0.0) | 9( 32.1) | 0( 0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 24( 85.7) | 1( 3.6) | 23( 82.1) | 0( 0.0) |
| 胸痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 疲労 | 5( 17.9) | 0( 0.0) | 5( 17.9) | 0( 0.0) |
| 倦怠感 | 18( 64.3) | 0( 0.0) | 18( 64.3) | 0( 0.0) |
| 粘膜の炎症 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 浮腫 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 末梢性浮腫 | 4( 14.3) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 疼痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 発熱 | 6( 21.4) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | 0( 0.0) |
| カテーテル留置部位疼痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 疾患進行 | 2( 7.1) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 埋込み部位疼痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 6( 21.4) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 口腔カンジダ症 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 外耳炎 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 上気道感染 | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 挫傷 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 臨床検査 | 27( 96.4) | 26( 92.9) | 27( 96.4) | 26( 92.9) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 19( 67.9) | 19( 67.9) | 19( 67.9) | 19( 67.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 18( 64.3) | 15( 53.6) | 18( 64.3) | 15( 53.6) |
| 血中ビリルビン増加 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 心電図ＱＴ延長 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 12( 42.9) | 12( 42.9) | 12( 42.9) | 12( 42.9) |
| リンパ球数減少 | 6( 21.4) | 6( 21.4) | 6( 21.4) | 6( 21.4) |
| 好中球数減少 | 26( 92.9) | 24( 85.7) | 26( 92.9) | 24( 85.7) |
| 血小板数減少 | 11( 39.3) | 6( 21.4) | 11( 39.3) | 6( 21.4) |
| 白血球数減少 | 19( 67.9) | 19( 67.9) | 19( 67.9) | 19( 67.9) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 6( 21.4) | 0( 0.0) | 6( 21.4) | 0( 0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 20( 71.4) | 6( 21.4) | 20( 71.4) | 4( 14.3) |
| 脱水 | 1( 3.6) | 1( 3.6) | 1( 3.6) | 1( 3.6) |
| 食欲減退 | 20( 71.4) | 5( 17.9) | 20( 71.4) | 3( 10.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 9( 32.1) | 1( 3.6) | 5( 17.9) | 0( 0.0) |
| 関節痛 | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 筋骨格痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 筋肉痛 | 4( 14.3) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | 0( 0.0) |
| 四肢痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 腱鞘炎 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 開口障害 | 1( 3.6) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 5( 17.9) | 2( 7.1) | 1( 3.6) | 1( 3.6) |
| 腫瘍疼痛 | 5( 17.9) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |

表 2.7.6.12.5.1　有害事象及び副作用（続き）

| MedDRA(ver.16.1) | Adverse Event | | Adverse Drug Reaction | |
|---|---|---|---|---|
| | ET-743(N=28) | | ET-743(N=28) | |
| System Organ Class | Incidence Rate* | >=G3 | Incidence Rate* | >=G3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| 腫瘍出血 | 1( 3.6) | 1( 3.6) | 1( 3.6) | 1( 3.6) |
| 腫瘍熱 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 神経系障害 | 8( 28.6) | 0( 0.0) | 5( 17.9) | 0( 0.0) |
| 味覚異常 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | 0( 0.0) |
| 頭痛 | 4( 14.3) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 傾眠 | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 幻痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 精神障害 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 幻覚 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 不眠症 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10( 35.7) | 2( 7.1) | 4( 14.3) | 0( 0.0) |
| 咳嗽 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 呼吸困難 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 鼻出血 | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 喀血 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| しゃっくり | 4( 14.3) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | 0( 0.0) |
| 低酸素症 | 1( 3.6) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 胸水 | 2( 7.1) | 1( 3.6) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 湿性咳嗽 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 7( 25.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | 0( 0.0) |
| 脱毛症 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 褥瘡性潰瘍 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 皮膚炎 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 湿疹 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 発疹 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 脂漏性皮膚炎 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 皮膚潰瘍 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 血管障害 | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 潮紅 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 血管痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events or adverse drug reaction in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in each group) × 100

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.2.2-1，表 12.2.2-2 改変

## 2.7.6.12.5.2　有害事象のグレード分析

有害事象の集計は症例報告書に記載された有害事象名を，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）（Ver 16.1）を用いて読み替え，MedDRA/J の器官別大分類（SOC）別に基本語（PT）にて表示した．また，有害事象のうち，本剤との因果関係が「合理的な可能性がある」と判断された事象を本試験の副作用とした．

本剤投与例（28 名）の最高グレードごとの発現例数は，グレード 5 が 1 名（3.6%），グレード 4 が 11 名（39.3%），グレード 3 が 14 名（50.0%），グレード 2 が 1 名（3.6%），グレード 1 が 1 名（3.6%）であり，グレード 3 以上の有害事象の発現例数は 26 名（92.9%）であった．

グレード 5 の有害事象は，疾患進行 1 名（3.6%）であった．グレード 4 の有害事象は好中球数減少 11 名（39.3%），白血球数減少 8 名（28.6%），ALT 増加 3 名（10.7%），AST 増加及びリンパ球数減少各 2 名（7.1%），γ-GTP 増加及び血小板数減少各 1 名（3.6%）に発現し，主な有害事象は骨髄抑制及び肝機能検査値異常であった．このうち，1 名に発現した ALT 増加及び AST 増加は重篤な有害事象として報告された．グレード 3 の有害事象は，骨髄抑制及び肝機能検査値異常に関連する事象の他に，食欲減退 5 名（17.9%），便秘，悪心，脱水，開口障害，腫瘍疼痛，腫瘍出血，

低酸素症及び胸水各 1 名（3.6%）に発現した．なお，10%以上に発現したグレード 3 以上の有害事象は骨髄抑制及び肝機能検査値異常に関連する事象と食欲減退であった．

## 表 2.7.6.12.5.2-1 有害事象

| MedDRA(ver.16.1) | (N=28) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | Incidence Rate* | | ≥G2 | ≥G3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | 95%CI(%) | N (%) | N (%) |
| 何らかの有害事象 | 1( 3.6) | 1( 3.6) | 14( 50.0) | 11( 39.3) | 1( 3.6) | 28(100.0) | [ 87.7,100.0] | 27( 96.4) | 26( 92.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 8( 28.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 8( 28.6) | [ 13.2, 48.7] | 8( 28.6) | 8( 28.6) |
| 貧血 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 7( 25.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 7( 25.0) | [ 10.7, 44.9] | 7( 25.0) | 7( 25.0) |
| 発熱性好中球減少症 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 5( 17.9) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 5( 17.9) | [ 6.1, 36.9] | 5( 17.9) | 5( 17.9) |
| 心臓障害 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 頻脈 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 眼障害 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 眼の障害 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 胃腸障害 | 16( 57.1) | 10( 35.7) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 28(100.0) | [ 87.7,100.0] | 12( 42.9) | 2( 7.1) |
| 腹部不快感 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 便秘 | 14( 50.0) | 2( 7.1) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 17( 60.7) | [ 40.6, 78.5] | 3( 10.7) | 1( 3.6) |
| 下痢 | 2( 7.1) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 4( 14.3) | [ 4.0, 32.7] | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 嚥下障害 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 胃炎 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 悪心 | 19( 67.9) | 6( 21.4) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 26( 92.9) | [ 76.5, 99.1] | 7( 25.0) | 1( 3.6) |
| 歯周病 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 口内炎 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 歯痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 嘔吐 | 9( 32.1) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 11( 39.3) | [ 21.5, 59.4] | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 14( 50.0) | 9( 32.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 24( 85.7) | [ 67.3, 96.0] | 10( 35.7) | 1( 3.6) |
| 胸痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 疲労 | 4( 14.3) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 5( 17.9) | [ 6.1, 36.9] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 倦怠感 | 13( 46.4) | 5( 17.9) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 18( 64.3) | [ 44.1, 81.4] | 5( 17.9) | 0( 0.0) |
| 粘膜の炎症 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 浮腫 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 末梢性浮腫 | 1( 3.6) | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 4( 14.3) | [ 4.0, 32.7] | 3( 10.7) | 0( 0.0) |
| 疼痛 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 発熱 | 6( 21.4) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 6( 21.4) | [ 8.3, 41.0] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| カテーテル留置部位疼痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 疾患進行 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 2( 7.1) | 1( 3.6) |
| 埋込み部位疼痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |

表 2.7.6.12.5.2-1　有害事象（続き）

| MedDRA(ver.16.1) | (N=28) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | Incidence Rate* | | ≥G2 | ≥G3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | 95%CI(%) | N (%) | N (%) |
| 感染症および寄生虫症 | 4(14.3) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 6( 21.4) | [ 8.3, 41.0] | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 口腔カンジダ症 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 外耳炎 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 上気道感染 | 0( 0.0) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 挫傷 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 臨床検査 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 14( 50.0) | 12( 42.9) | 0( 0.0) | 27( 96.4) | [ 81.7, 99.9] | 27( 96.4) | 26( 92.9) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 16( 57.1) | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 19( 67.9) | [ 47.6, 84.1] | 19( 67.9) | 19( 67.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1( 3.6) | 2( 7.1) | 13( 46.4) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 18( 64.3) | [ 44.1, 81.4] | 17( 60.7) | 15( 53.6) |
| 血中ビリルビン増加 | 0( 0.0) | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 3( 10.7) | 0( 0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 心電図ＱＴ延長 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 11( 39.3) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 12( 42.9) | [ 24.5, 62.8] | 12( 42.9) | 12( 42.9) |
| リンパ球数減少 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 4( 14.3) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 6( 21.4) | [ 8.3, 41.0] | 6( 21.4) | 6( 21.4) |
| 好中球数減少 | 0( 0.0) | 2( 7.1) | 13( 46.4) | 11( 39.3) | 0( 0.0) | 26( 92.9) | [ 76.5, 99.1] | 26( 92.9) | 24( 85.7) |
| 血小板数減少 | 4( 14.3) | 1( 3.6) | 5( 17.9) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 11( 39.3) | [ 21.5, 59.4] | 7( 25.0) | 6( 21.4) |
| 白血球数減少 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 11( 39.3) | 8( 28.6) | 0( 0.0) | 19( 67.9) | [ 47.6, 84.1] | 19( 67.9) | 19( 67.9) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1( 3.6) | 5( 17.9) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 6( 21.4) | [ 8.3, 41.0] | 5( 17.9) | 0( 0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 11( 39.3) | 3( 10.7) | 6( 21.4) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 20( 71.4) | [ 51.3, 86.8] | 9( 32.1) | 6( 21.4) |
| 脱水 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 1( 3.6) |
| 食欲減退 | 12( 42.9) | 3( 10.7) | 5( 17.9) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 20( 71.4) | [ 51.3, 86.8] | 8( 28.6) | 5( 17.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6( 21.4) | 2( 7.1) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 9( 32.1) | [ 15.9, 52.4] | 3( 10.7) | 1( 3.6) |
| 関節痛 | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 筋骨格痛 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 筋肉痛 | 3( 10.7) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 4( 14.3) | [ 4.0, 32.7] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 四肢痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 腱鞘炎 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 開口障害 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 1( 3.6) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1( 3.6) | 2( 7.1) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 5( 17.9) | [ 6.1, 36.9] | 4( 14.3) | 2( 7.1) |
| 腫瘍疼痛 | 1( 3.6) | 3( 10.7) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 5( 17.9) | [ 6.1, 36.9] | 4( 14.3) | 1( 3.6) |
| 腫瘍出血 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 1( 3.6) |

## 表 2.7.6.12.5.2-1　有害事象（続き）

| MedDRA(ver.16.1) | (N=28) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | Incidence Rate* | | ≥G2 | ≥G3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | 95%CI(%) | N (%) | N (%) |
| 腫瘍熱 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 神経系障害 | 4( 14.3) | 4( 14.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 8( 28.6) | [ 13.2, 48.7] | 4( 14.3) | 0( 0.0) |
| 味覚異常 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 頭痛 | 2( 7.1) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 4( 14.3) | [ 4.0, 32.7] | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 傾眠 | 0( 0.0) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 幻痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 精神障害 | 2( 7.1) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 幻覚 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 不眠症 | 2( 7.1) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 5( 17.9) | 3( 10.7) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 10( 35.7) | [ 18.6, 55.9] | 5( 17.9) | 2( 7.1) |
| 咳嗽 | 1( 3.6) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 呼吸困難 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 鼻出血 | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 喀血 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| しゃっくり | 4( 14.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 4( 14.3) | [ 4.0, 32.7] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 低酸素症 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 1( 3.6) |
| 胸水 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 2( 7.1) | 1( 3.6) |
| 湿性咳嗽 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6( 21.4) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 7( 25.0) | [ 10.7, 44.9] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 脱毛症 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 褥瘡性潰瘍 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 皮膚炎 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 湿疹 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 発疹 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 脂漏性皮膚炎 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 皮膚潰瘍 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 血管障害 | 1( 3.6) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 潮紅 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 血管痛 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.2.2-1

#### 2.7.6.12.5.3 副作用のグレード分析

副作用を表 2.7.6.12.5.3-1 に示した.

発現した有害事象の多くは治験責任医師により副作用として判断されていることから，副作用のグレード別による発現傾向は有害事象と同じであった.

## 表 2.7.6.12.5.3-1 副作用

| MedDRA(ver.16.1) | (N=28) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | Incidence Rate* | | ≥G2 | ≥G3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | 95%CI(%) | N (%) | N (%) |
| 何らかの副作用 | 0(0.0) | 1( 3.6) | 14( 50.0) | 12( 42.9) | 0( 0.0) | 27( 96.4) | [ 81.7, 99.9] | 27( 96.4) | 26( 92.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0(0.0) | 0( 0.0) | 8( 28.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 8( 28.6) | [ 13.2, 48.7] | 8( 28.6) | 8( 28.6) |
| 貧血 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 7( 25.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 7( 25.0) | [ 10.7, 44.9] | 7( 25.0) | 7( 25.0) |
| 発熱性好中球減少症 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 5( 17.9) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 5( 17.9) | [ 6.1, 36.9] | 5( 17.9) | 5( 17.9) |
| 胃腸障害 | 15(53.6) | 10( 35.7) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 26( 92.9) | [ 76.5, 99.1] | 11( 39.3) | 1( 3.6) |
| 腹部不快感 | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 便秘 | 10( 35.7) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 12( 42.9) | [ 24.5, 62.8] | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 下痢 | 1( 3.6) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 悪心 | 18( 64.3) | 6( 21.4) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 25( 89.3) | [ 71.8, 97.7] | 7( 25.0) | 1( 3.6) |
| 口内炎 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 嘔吐 | 7( 25.0) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 9( 32.1) | [ 15.9, 52.4] | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 17(60.7) | 6( 21.4) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 23( 82.1) | [ 63.1, 93.9] | 6( 21.4) | 0( 0.0) |
| 疲労 | 4( 14.3) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 5( 17.9) | [ 6.1, 36.9] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 倦怠感 | 13( 46.4) | 5( 17.9) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 18( 64.3) | [ 44.1, 81.4] | 5( 17.9) | 0( 0.0) |
| 粘膜の炎症 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 浮腫 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 末梢性浮腫 | 1( 3.6) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 疼痛 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 発熱 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 1(3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 口腔カンジダ症 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 臨床検査 | 0(0.0) | 1( 3.6) | 14( 50.0) | 12( 42.9) | 0( 0.0) | 27( 96.4) | [ 81.7, 99.9] | 27( 96.4) | 26( 92.9) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 16( 57.1) | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 19( 67.9) | [ 47.6, 84.1] | 19( 67.9) | 19( 67.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1( 3.6) | 2( 7.1) | 13( 46.4) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 18( 64.3) | [ 44.1, 81.4] | 17( 60.7) | 15( 53.6) |
| 血中ビリルビン増加 | 0( 0.0) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 11( 39.3) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 12( 42.9) | [ 24.5, 62.8] | 12( 42.9) | 12( 42.9) |
| リンパ球数減少 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 4( 14.3) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 6( 21.4) | [ 8.3, 41.0] | 6( 21.4) | 6( 21.4) |

## 表2.7.6.12.5.3-1 副作用（続き）

| MedDRA(ver.16.1) | (N=28) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | Incidence Rate* | | ≥G2 | ≥G3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | 95%CI(%) | N (%) | N (%) |
| 好中球数減少 | 0( 0.0) | 2( 7.1) | 13( 46.4) | 11( 39.3) | 0( 0.0) | 26( 92.9) | [ 76.5, 99.1] | 26( 92.9) | 24( 85.7) |
| 血小板数減少 | 4( 14.3) | 1( 3.6) | 5( 17.9) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 11( 39.3) | [ 21.5, 59.4] | 7( 25.0) | 6( 21.4) |
| 白血球数減少 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 11( 39.3) | 8( 28.6) | 0( 0.0) | 19( 67.9) | [ 47.6, 84.1] | 19( 67.9) | 19( 67.9) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1( 3.6) | 5( 17.9) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 6( 21.4) | [ 8.3, 41.0] | 5( 17.9) | 0( 0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 11(39.3) | 5( 17.9) | 4( 14.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 20( 71.4) | [ 51.3, 86.8] | 9( 32.1) | 4( 14.3) |
| 脱水 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 1( 3.6) |
| 食欲減退 | 12( 42.9) | 5( 17.9) | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 20( 71.4) | [ 51.3, 86.8] | 8( 28.6) | 3( 10.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3(10.7) | 2( 7.1) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 5( 17.9) | [ 6.1, 36.9] | 2( 7.1) | 0( 0.0) |
| 関節痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 筋骨格痛 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 筋肉痛 | 2( 7.1) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 四肢痛 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0(0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 1( 3.6) |
| 腫瘍出血 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 1( 3.6) |
| 神経系障害 | 4(14.3) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 5( 17.9) | [ 6.1, 36.9] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 味覚異常 | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 頭痛 | 1( 3.6) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 精神障害 | 1(3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 不眠症 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 3(10.7) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 4( 14.3) | [ 4.0, 32.7] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 咳嗽 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 鼻出血 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| しゃっくり | 3( 10.7) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 胸水 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2(7.1) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 10.7) | [ 2.3, 28.2] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 脱毛症 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 皮膚炎 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 湿疹 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 血管障害 | 1(3.6) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 7.1) | [ 0.9, 23.5] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |
| 潮紅 | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| 血管痛 | 0( 0.0) | 1( 3.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 3.6) | [ 0.1, 18.3] | 1( 3.6) | 0( 0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reaction in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients ) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.2.2-2

### 2.7.6.12.5.4　死亡例

試験期間中の死亡例を表 2.7.6.12.5.4-1 に示した．原疾患の進行による死亡例を 2 名認めた．

**表 2.7.6.12.5.4-1　試験期間中の死亡例**

| Patient Number | Starting Dose ($mg/m^2$) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) |
|---|---|---|---|---|---|
| ET40-12 | - | Male | 72 | 腫瘍性塞栓症 | - |
| ET40-22 | 1.2 | Female | 31 | 疾患進行 | 14 |

| Patient Number | Relationship | Highest Grade | Serious / Non-Serious | Action Taken | | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Study treatment | Adverse Events | |
| ET40-12 | 合理的な可能性なし | 5 | 重篤 | 治験中止 | 処置薬 | 死亡 |
| ET40-22 | 合理的な可能性なし | 5 | 重篤 | 無 | 処置薬 | 死亡 |

*：(Onset Date) - (Start date of the administration) + 1
†：(Date recovered/resolved or recovered/resolving) - (Onset Date)

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.3.1.1-1

### 2.7.6.12.5.5　重篤な有害事象

本剤投与後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.12.5.5-1 に示した．

本剤投与例（28 名）で重篤な有害事象を 9 名 16 件に認めた．これらのうち，2 名以上に認められた重篤な有害事象は貧血，発熱性好中球減少症，疾患進行及び食欲減退であった．また，重篤な有害事象のうち治験責任医師が本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と判断した事象は 6 名 12 件であり，その内訳は発熱性好中球減少症が 3 名 3 件，貧血及び食欲減退が各 2 名 2 件，腫瘍出血，脱水，悪心，AST 増加及び ALT 増加が各 1 名 1 件であった．重篤な副作用として，発熱性好中球減少症等の骨髄抑制に関連する事象を 3 名 4 件に認めたが，いずれの事象も回復していた．なお，骨髄抑制に関連する重篤な副作用はサイクル 1～3 で発現していた．1 名 2 件に認めた肝機能検査値異常（ALT 増加及び AST 増加）はサイクル 1 で発現したが，サイクル 2 の投与前に軽快していた．食欲減退が 2 名に発現し，そのうちの 1 名は転帰が未回復であった．その理由は，食欲減退の発現後に疾患進行を認め，疾患進行の確認以降の食欲減退は原疾患による影響でこれ以上の回復は見込めないと治験責任医師が判断し追跡調査を中止したためであった．

## 表 2.7.6.12.5.5-1 重篤な有害事象

| Patient Number | Starting Dose ($mg/m^2$) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Highest Grade | Serious / Non-Serious | Action Taken Study treatment | Action Taken Adverse Events | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ET40-01 | 1.2 | Male | 40 | 貧血 | 17 | 63 | 合理的な可能性あり | 3 | 重篤 | 減量,延期 | 処置薬 | 回復 |
| | | | | 腫瘍出血 | 17 | 1 | 合理的な可能性あり | 3 | 重篤 | 減量,延期 | 処置薬 | 回復 |
| ET40-02 | 1.2 | Male | 44 | 貧血 | 140 | 11 | 合理的な可能性なし | 3 | 重篤 | 無 | 処置薬 | 回復 |
| ET40-03 | 1.2 | Male | 35 | 発熱性好中球減少症 | 44 | 5 | 合理的な可能性あり | 3 | 重篤 | 無 | 処置薬 | 回復 |
| ET40-17 | 1.2 | Male | 27 | 疾患進行 | 15 | 8 | 合理的な可能性なし | 2 | 重篤 | 無 | 処置薬 | 未回復 |
| ET40-18 | 1.2 | Male | 35 | 胸水 | 64 | 7 | 合理的な可能性なし | 3 | 重篤 | 無 | 処置薬 | 軽快 |
| ET40-22 | 1.2 | Female | 31 | 脱水 | 14 | 6 | 合理的な可能性あり | 3 | 重篤 | 無 | 処置薬 | 回復 |
| | | | | 発熱性好中球減少症 | 14 | 6 | 合理的な可能性あり | 3 | 重篤 | 無 | 処置薬 | 回復 |
| | | | | 疾患進行 | 14 | 11 | 合理的な可能性なし | 5 | 重篤 | 無 | 処置薬 | 死亡 |
| ET40-24 | 1.2 | Female | 29 | 貧血 | 70 | 4 | 合理的な可能性あり | 3 | 重篤 | 無 | 処置薬 | 回復 |
| | | | | 発熱性好中球減少症 | 68 | 4 | 合理的な可能性あり | 3 | 重篤 | 減量 | 処置薬 | 回復 |
| ET40-25 | 1.2 | Female | 31 | 食欲減退 | 1 | 32 | 合理的な可能性あり | 3 | 重篤 | 無 | 処置薬 | 未回復 |
| ET40-27 | 1.2 | Female | 54 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 | 26 | 合理的な可能性あり | 4 | 重篤 | 治験中止 | 処置薬 | 回復 |
| | | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 90 | 合理的な可能性あり | 4 | 重篤 | 治験中止 | 処置薬 | 軽快 |
| | | | | 悪心 | 3 | 24 | 合理的な可能性あり | 3 | 重篤 | 治験中止 | 処置薬 | 回復 |
| | | | | 食欲減退 | 3 | 24 | 合理的な可能性あり | 3 | 重篤 | 治験中止 | 処置薬 | 回復 |

Analysis Set: All Treated Patients

* : (Onset Date) - (Start date of the administration) + 1

† : (Date recovered/resolved or recovered/resolving) - (Onset Date)

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.3.1.2-1

### 2.7.6.12.5.6　重要な有害事象

本試験では重要な有害事象を「グレード 4 の AST 増加，グレード 4 の ALT 増加，グレード 4 の CPK 増加及び横紋筋融解症」と定義した．

本剤投与例（28 名）で重要な有害事象が 3 名 5 件に発現し，その内訳はグレード 4 の ALT 増加が 3 名 3 件及びグレード 4 の AST 増加が 2 名 2 件で，グレード 4 の CPK 増加及び横紋筋融解症は認めなかった．なお，これらのうち，1 名に発現したグレード 4 の AST 増加及び ALT 増加は重篤な有害事象として報告された．

グレード 4 の AST 増加及び ALT 増加は，サイクル 1 の本剤投与から 2～5 日後に発現し，これらの事象のいずれも本剤の投与延期等の適切な処置により軽快又は回復した．また，これらのうち，グレード 4 の AST 増加及び ALT 増加発現時にグレード 1 のビリルビン増加を併発した患者が 1 名（症例番号：ET40-27）おり，翌日，ビリルビン増加はグレード 2 に至ったが，その 4 日後には処置なくグレード 0 となり回復した．

### 2.7.6.12.5.7　死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

#### 2.7.6.12.5.7.1　死亡例の叙述

本剤投与後の後観察期間終了までの死亡を 1 名に認め，本剤投与前の死亡を 1 名に認めた．これらの死亡例の叙述を以下に示した．

【症例番号：ET40-22（ET130362，ET130376）】
重篤な有害事象（MedDRA PT）：脱水，発熱性好中球減少症，疾患進行
重篤な有害事象（担当医報告名）：脱水，発熱性好中球減少，疾患進行

31 歳，女性．本試験に参加し，滑膜肉腫（胸膜病変，腹部腫瘤）に対して本剤 1.2 mg/m$^2$ の投与開始．合併症は湿性咳嗽，腫瘍疼痛，便秘，腹部膨満，血痰，放射性肺臓炎，脱毛及び頭痛．既往歴は報告されていない．初回投与から 13 日後，発熱（39.1℃）及び好中球数減少（184 /μL）を認め，発熱性好中球減少と診断．また，食事摂取不良により高度の脱水が認められたことから，全身状態の改善目的にて入院．発熱性好中球減少に対してレノグラスチム及びセフェピム，脱水に対して輸液にて治療開始．また，体動時の呼吸苦が認められ，胸部 X 線で右肺含気の低下，造影 CT で右肺浸潤病変の増大が確認され，酸素療法を開始．入院翌日の CRP は 7.48 mg/dL．入院から 6 日後，CRP 11.57 mg/dL と高値であったが，白血球数が 4600 /μL と改善し，脱水症状も改善していたことから，発熱性好中球減少及び脱水は回復したと判断された．一方，呼吸苦は酸素量を増加したものの改善せず，X 線検査では心不全による胸水貯溜，左肺透過性低下が認められた．その後，$SpO_2$ は低下し続け，入院から 11 日後に疾患進行により患者は死亡．治験責任医師は脱水及び発熱性好中球減少を「入院又は入院期間の延長」に該当する重篤な有害事象，疾患進行を「死亡」及び「入院又は入院期間の延長」に該当する重篤な有害事象と判断した．治験責任医師は，本剤投与後に悪心がみられていること，また脱水は本剤では知られた副作用であることから，脱水と本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価し，発熱性好中球減少は本剤による骨髄抑制の影響が考えられることから，発熱性好中球減少と本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価した．なお，治験責任医師は心不全や呼吸苦を疾患進行に伴う関連事象と判断した．心不全や呼吸苦は胸腹部の巨大病変の浸潤に伴う心圧迫を主な原因として生じたも

のと考えられることから疾患進行と本剤との因果関係を「合理的な可能性がない」と評価した．治験依頼者もこれらの治験責任医師の判断に同意した．

| | |
|---|---|
| 有害事象（非重篤） | 食欲減退，悪心，傾眠，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，嘔吐，血小板数減少，白血球数減少，貧血 |
| 初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬 | モルヒネ硫酸塩水和物，オキシコドン塩酸塩水和物，モルヒネ塩酸塩水和物，アルプラゾラム，デキサメタゾン，グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L－システイン配合剤，センノシド，酸化マグネシウム，カルボシステイン，ランソプラゾール |

【症例番号：ET40-12（ET130060）】（本剤投与前）
重篤な有害事象（MedDRA PT）：腫瘍性塞栓症
重篤な有害事象（担当医報告名）：腫瘍塞栓

72 歳，男性．原疾患は粘液型/円形細胞型脂肪肉腫である．合併症は肝のう胞，狭心症，高血圧，高脂血症，脱肛，糖尿病，変形性腰椎症及び便秘症．既往歴は報告されていない．試験登録の前日に CT スキャンを実施し，右肺底動脈に腫瘍塞栓が示唆された．試験登録の翌日の朝，自宅付近で心肺停止の状態で発見され，近医に緊急搬送．同日，腫瘍塞栓により死亡した．

| | |
|---|---|
| 有害事象（非重篤） | なし |
| 初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬 | ニフェジピン，フルルビプロフェン，オキシコドン塩酸塩水和物，ニコランジル，硝酸イソソルビド，カンデサルタンシレキセチル，センノシド，酸化マグネシウム，アトルバスタチンカルシウム水和物 |

### 2.7.6.12.5.7.2　　重篤な有害事象の叙述

本剤投与後に，重篤な有害事象を 9 名 16 件に認めた．本項では，発現した重篤な有害事象の概要のうち，「2.7.6.12.5.7.1 死亡例の叙述」に記載した 1 名（症例番号：ET40-22）を除く 8 名について叙述した．

【症例番号：ET40-01（ET120290）】
重篤な有害事象（MedDRA PT）：腫瘍出血，貧血
重篤な有害事象（担当医報告名）：腫瘍内出血，貧血

40 歳，男性．本試験に参加し，粘液型脂肪肉腫に対して本剤 1.2 mg/m$^2$ の投与開始．合併症は貧血，食欲不振及び腫瘍疼痛．既往歴は報告されていない．初回投与前（投与前日）の Hb：10.7 g/dL．初回投与から 16 日後に貧血（Hb：5.9 g/dL，グレード 3）を発現し，腫瘍内出血が疑われた．血小板数は 33.3×10$^4$ /μL（グレード 0）で低下は認められなかった．同日，患者は入院し，濃厚赤血球 4 単位の輸血による治療を開始．翌日，腫瘍内出血又は腹腔内への破綻を特定するため CT を実施. CT の結果から腫瘍内に高吸収域が認められたため腫瘍内出血と判断された. 同日，腫瘍内出血は回復．輸血による治療を継続し，貧血は発現から 4 日後に軽快（Hb：8.9 g/dL，グレード 2）したと判断され，貧血及び腫瘍内出血の発現から 6 日後に患者は退院．貧血の発現から 63 日後に Hb はグレード 1 と改善し，貧血は回復．治験責任医師は貧血及び腫瘍内出血を「入院又は入院期間の延長」に該当する重篤な有害事象と判断した．治験責任医師は，貧血は本剤で知られている事象であること，腫瘍内出血は本剤による腫瘍破壊により助長された可能性があるた

め，本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価し，治験依頼者も治験責任医師に同意した.

| | |
|---|---|
| 有害事象（非重篤） | 低酸素症，悪心，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，倦怠感，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，嘔吐，食欲減退，白血球数減少，好中球数減少，下痢，発熱性好中球減少症，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，口内炎，発疹，便秘，筋肉痛，腫瘍疼痛 |
| 初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬 | ロキソプロフェンナトリウム水和物，テプレノン，フロセミド，プロクロルペラジンマレイン酸塩，メトクロプラミド液 |

【症例番号：ET40-02（ET130026）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：貧血

重篤な有害事象（担当医報告名）：貧血

44 歳，男性．本試験に参加し，粘液型脂肪肉腫に対して本剤 1.2 mg/m$^2$ の投与開始．合併症は咳嗽，食欲不振，癌疼痛，便秘及び貧血．既往歴は報告されていない．サイクル 4 投与前（投与 16 日前）の Hb : 8.5 g/dL（グレード 2）．サイクル 4 の投与から 29 日後，貧血は急激に悪化し（Hb : 6.4 g/dL，グレード 3），精密検査及び治療のため入院．腫瘍内出血が疑われたものの，CT の結果，腫瘍からの出血は認められず，血小板数は 11.4×10$^4$ /μL（グレード 1）であった．濃厚赤血球 2 単位の輸血による治療を開始．入院の翌日，Hb は 6.2 g/dL（グレード 3）であり，さらに濃厚赤血球 4 単位を輸血．その後，Hb は 7.6 g/dL（グレード 3）に増加．また，画像検査にて疾患進行が認められことから，試験を中止．貧血の発現から 11 日後に Hb は 8.7 g/dL（グレード 2）と改善し，貧血は回復．治験責任医師は貧血を「入院又は入院期間の延長」に該当する重篤な有害事象と判断した. 治験責任医師は, 貧血について, CT の結果から原疾患増悪の傾向が認められており，貧血は原疾患増悪による影響と考え，貧血と本剤との因果関係を「合理的な可能性がない」と評価し，治験依頼者も治験責任医師に同意した.

| | |
|---|---|
| 有害事象（非重篤） | 便秘，倦怠感，白血球数減少，血小板数減少，好中球数減少，食欲減退，悪心，末梢性浮腫，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，心電図 QT 延長，血中アルカリホスファターゼ増加，呼吸困難，腫瘍熱，腫瘍疼痛，血中ビリルビン増加 |
| 初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬 | オキシコドン塩酸塩水和物，デキサメタゾン，レノグラスチム（遺伝子組換え），プロクロルペラジンマレイン酸塩，クエン酸第一鉄ナトリウム，センノシド，酸化マグネシウム，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，コーラック |

【症例番号：ET40-03（ET120359）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：発熱性好中球減少症

重篤な有害事象（担当医報告名）：発熱性好中球数減少症

35 歳，男性．本試験に参加し，胞巣型横紋筋肉腫に対して本剤 1.2 mg/m$^2$ の投与開始．合併症はヨウ素過敏症. 既往歴は報告されていない. サイクル 2 投与前（投与前日）の白血球数 : 4850 /μL. サイクル 2 の投与から 15 日後に白血球減少症（白血球数：1350 /μL，グレード 3）及び好中球減少症（好中球数：359 /μL，グレード 4）を発現．その翌日，自宅にて 40°C の発熱があり，解熱のため自宅にてロキソプロフェンを服用．同日治験実施医療機関を受診．患者は発熱性好中球減少症の治療のため緊急入院．入院当日の白血球数：430 /μL，好中球数：103 /μL，CRP：1.88 mg/dL. セフェピム及びレノグラスチムによる治療を開始．その 2 日後，CRP は 16.56 mg/dL まで増加. 発現から 5 日後，体温は 36°C 台，白血球数：6410 /μL，好中球数：4480 /μL，CRP：0.29 mg/dL

となり，発熱性好中球減少症は回復．治験責任医師は発熱性好中球減少症を「入院又は入院期間の延長」に該当する重篤な有害事象と判断した．治験責任医師は本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価し，治験依頼者も治験責任医師に同意した．

| | |
|---|---|
| 有害事象（非重篤） | 悪心，嘔吐，好中球数減少，白血球数減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，開口障害，嚥下障害，血小板数減少，貧血，倦怠感，皮膚潰瘍，鼻出血 |
| 初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬 | ウルソデオキシコール酸，オキシコドン塩酸塩水和物，グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・DL－メチオニン配合剤，プロクロルペラジンマレイン酸塩，パンテチン，メトクロプラミド，酸化マグネシウム，ロキソプロフェンナトリウム水和物 |

【症例番号：ET40-17（ET130182）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：疾患進行

重篤な有害事象（担当医報告名）：原病の進行

27 歳，男性．本試験に参加し，線維形成性小円形細胞腫瘍に対して本剤 1.2 mg/m$^2$ の投与開始．合併症は腫瘍疼痛，腹部膨満感及び不眠症．既往歴は報告されていない．初回投与から 13 日後に激しい腹部膨満感を訴え，腹水を確認．その翌日，症状コントロールのため入院．原病の進行と診断され，治療として腹腔穿刺及び腹水ドレナージを実施．その 6 日後，腹部膨満感は増悪し，CT を実施したところ，腹膜播種，肝転移の増悪及び肺の新病変が確認されたことから，翌日，試験を中止．原病の進行は未回復．治験責任医師は原病の進行を「入院又は入院期間の延長」に該当する重篤な有害事象と判断した．治験責任医師は原病の進行と本剤との因果関係を「合理的な可能性がない」と評価し，治験依頼者も治験責任医師に同意した．

| | |
|---|---|
| 有害事象（非重篤） | 悪心，脱毛症，食欲減退，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，疲労，腫瘍疼痛，血中アルカリホスファターゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中ブドウ糖増加，好中球数減少，白血球数減少，血小板数減少，口腔カンジダ症，口内炎，粘膜の炎症 |
| 初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬 | オキシコドン塩酸塩水和物，ドンペリドン，パンテチン，ゾルピデム酒石酸塩，酸化マグネシウム，レバミピド，フロセミド，ブロチゾラム，ロキソプロフェンナトリウム水和物 |

【症例番号：ET40-18（ET130276）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：胸水

重篤な有害事象（担当医報告名）：胸水

35 歳，男性．本試験に参加し，間葉型軟骨肉腫に対して本剤 1.2 mg/m$^2$ の投与開始．合併症は便秘．既往歴は報告されていない．サイクル 3 の投与から 12 日後，著明な労作性呼吸困難及び右胸部の疼痛を訴え，CT を実施したところ，疾患進行が確認され，試験は中止．同日，右胸部の胸水が増加したことによる障害のため入院し，処置として右胸水のドレナージを実施．入院から 7 日後の胸部 X 線及び CT にて胸水の減少が確認されたことから，胸水は軽快したと判断された．治験責任医師は胸水を「入院又は入院期間の延長」に該当する重篤な有害事象と判断した．治験責任医師は，胸水は原疾患の悪化に起因すると判断し，本剤との因果関係を「合理的な可能性がない」と評価し，治験依頼者も治験責任医師に同意した．

| | |
|---|---|
| 有害事象（非重篤） | しゃっくり，倦怠感，悪心，食欲減退，腹部不快感，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，好中球数減少，白血球数減少，下痢，咳嗽，血中アルカリホスファターゼ増加，カテーテル留置部位疼痛，発熱 |

| | |
|---|---|
| 初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬 | アプレピタント，グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・DL－メチオニン配合剤，センノシド，デキサメタゾン，ユビデカレノン，酸化マグネシウム，ブロマゼパム，ランソプラゾール，グルタチオン，セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物，メトクロプラミド，センナエキス |

【症例番号：ET40-24（ET130447）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：発熱性好中球減少症，貧血

重篤な有害事象（担当医報告名）：発熱性好中球減少症，貧血

29 歳，女性．本試験に参加し，胞巣型横紋筋肉腫に対して本剤 1.2 mg/m$^2$ の投与開始．合併症は白内障及び角膜障害. 既往歴は報告されていない. サイクル 3 開始前（投与当日）の Hb : 9.6 g/dL（グレード 2），好中球数：1822 /μL．サイクル 3 の投与から 12 日後に体温：38.1℃，白血球数：260 /μL，好中球数：100 /μL，CRP：2.48 mg/dL を認め，発熱性好中球減少症と診断され，入院．また，フィルグラスチム，抗生剤及びロキソプロフェンによる治療を開始．その 2 日後，貧血の悪化（Hb：6.6 g/dL，グレード 3）を発現し，輸血（4 単位）による治療を実施．発熱性好中球減少症は発現から 4 日後，体温 : 37.8℃，白血球数 : 2480 /μL，好中球数 : 1680 /μL，CRP : 1.75 mg/dL と改善傾向を認めたため，回復と判断された．貧血は発現から 4 日後，グレード 1 まで改善し，回復と判断された．治験責任医師は発熱性好中球減少症及び貧血を「入院又は入院期間の延長」に該当する重篤な有害事象と判断した．治験責任医師は本剤による骨髄抑制の影響が考えられることから，これらの事象と本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価し，治験依頼者も治験責任医師に同意した.

| | |
|---|---|
| 有害事象（非重篤） | 倦怠感，悪心，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，白血球数減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，咳嗽，頭痛，嘔吐，リンパ球数減少，好中球数減少，便秘，筋肉痛，血小板数減少，発熱，下痢，鼻出血 |
| 初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬 | ポビドンヨード，オフロキサシン，レボフロキサシン水和物，フィルグラスチム（遺伝子組換え），グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・DL－メチオニン配合剤，グルタチオン，ナイスタチン，ユビデカレノン，フルオロメトロン，メトクロプラミド，ポリミキシン B 硫酸塩，酸化マグネシウム，グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L－システイン配合剤，レバミピド，ロキソプロフェンナトリウム水和物 |

【症例番号：ET40-25（ET130389）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：食欲減退

重篤な有害事象（担当医報告名）：食欲不振

31 歳，女性．本試験に参加し，間葉型軟骨肉腫に対して本剤 1.2 mg/m$^2$ の投与開始．合併症は癌疼痛，皮膚かぶれ及び食欲不振．既往歴は報告されていない．本剤初回投与中に悪心を認め，デキサメタゾン及びメトクロプラミドにて治療を開始．その翌日，食欲不振（グレード 3）のため食事摂取量は約 1 割程度となり，輸液及びプロクロルペラジンによる治療を実施．初回投与から 7 日後，食事摂取量 4-5 割で悪心も改善傾向を認め，患者本人の希望もあり，退院．退院後に悪心は増悪し，翌日，食事摂取が困難であるとの連絡を受け，入院加療を要する食欲不振と判断し，緊急入院．輸液及びプロクロルペラジンによる治療にて，食欲不振は改善傾向が認められ，入院から 6 日後に退院. 退院から 5 日後の CT にて疾患進行が確認されたことより，試験を中止．後観察期間の診察にて腹部膨満を認め，食事や飲水も困難であったことから，再度入院．疾患進行の確認以降の食欲不振は原疾患による影響と考え，これ以上の回復は見込めないと判断し，経過観察は中止．食欲不振は未回復．治験責任医師は食欲不振を「入院又は入院期間の延長」に該

当する重篤な有害事象と判断した．治験責任医師は食欲不振と本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価し，治験依頼者も治験責任医師に同意した．

| | |
|---|---|
| 有害事象（非重篤） | 悪心，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，倦怠感，血小板数減少，白血球数減少，好中球数減少，嘔吐 |
| 初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬 | オキシコドン塩酸塩水和物，ジフロラゾン酢酸エステル，テプレノン，沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム，酸化マグネシウム，デノスマブ（遺伝子組換え），ロキソプロフェンナトリウム水和物，ゼノール |

【症例番号：ET40-27（ET130392）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，悪心，食欲減退

重篤な有害事象（担当医報告名）：AST 上昇，ALT 上昇，悪心，食欲不振

54 歳，女性．本試験に参加し，滑膜肉腫に対して本剤 1.2 mg/m$^2$ の投与開始．既往歴は卵巣のう胞及び子宮筋腫. 合併症は慢性腎障害及び不整脈. 初回投与の翌日，グレード 1 の AST 上昇（45 IU/L）が発現し， その翌日に体温：38.8℃，AST：2085 IU/L，ALT：1409 IU/L，T-Bil：0.8 mg/dL を認め（AST 上昇及び ALT 上昇を重篤と判断），また，グレード 2 の悪心及びグレード 1 の嘔吐を発現．メトクロプラミド，グリチルリチン酸及びウルソデオキシコール酸及び輸液を開始．その翌日，悪心及び食欲不振はグレード 3 に悪化（悪心及び食欲不振を重篤と判断）．これらの副作用に対して治療を継続したところ，AST 上昇は発現から 90 日後に軽快と判断され，ALT 上昇は発現から 26 日後, 悪心及び食欲不振は発現から 24 日後に回復と判断された. 治験責任医師は AST 上昇及び ALT 上昇を「入院又は入院期間の延長」及び「医学的に重要」に該当する重篤な有害事象と判断し，悪心及び食欲不振を「入院又は入院期間の延長」に該当する重篤な有害事象と判断した．治験責任医師はこれらの事象と本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価し，治験依頼者も治験責任医師に同意した．

| | |
|---|---|
| 有害事象（非重篤） | 嘔吐，発熱，血中乳酸脱水素酵素増加，白血球数減少，血中ビリルビン増加，疲労，血小板数減少，好中球数減少，リンパ球数減少，発熱性好中球減少症 |
| 初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬 | なし |

## 2.7.6.12.5.8　　中止に至った有害事象

本剤投与例（28 名）における有害事象による中止例を表 2.7.6.12.5.8-1 に示した．

本剤投与後に，有害事象により試験を中止した患者は 2 名であり，その内訳は悪心及び食欲減退が各 2 名 2 件，AST 増加，ALT 増加，嘔吐及び倦怠感が各 1 名 1 件であった．これらの事象についてすべて治験責任医師は本剤との関連を「合理的な可能性がある」と判断した．

上記のうち症例番号：ET40-27 に発現した食欲減退，悪心，AST 増加，ALT 増加及び本剤投与前に ET40-12 に発現した腫瘍性塞栓症は重篤な有害事象として報告されたため，詳細は「2.7.6.12.5.7.2 重篤な有害事象の叙述」に記述した．

ET40-29 に発現した悪心，嘔吐，倦怠感及び食欲減退は，サイクル 1 の本剤投与開始翌日に発現（グレード 1）し，その翌日，グレード 2 に悪化した．有害事象はいずれも非重篤であり発現から 35 日後にすべて回復したが，患者はこれらの有害事象を理由に試験継続を拒否し，試験中止となった．

表 2.7.6.12.5.8-1 有害事象による中止例

| Patient Number | Cycle Discontinued | MedDRA(ver.16.1) Preferred Term | Highest Grade | Relationship |
|---|---|---|---|---|
| ET40-27 | 1 | 食欲減退 | 3 | 合理的な可能性あり |
| | | 悪心 | 3 | 合理的な可能性あり |
| | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | 合理的な可能性あり |
| | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | 合理的な可能性あり |
| ET40-29 | 1 | 悪心 | 2 | 合理的な可能性あり |
| | | 嘔吐 | 2 | 合理的な可能性あり |
| | | 倦怠感 | 2 | 合理的な可能性あり |
| | | 食欲減退 | 2 | 合理的な可能性あり |

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.3.1.3.2-1

## 2.7.6.12.5.9 臨床検査値の異常変動

### 2.7.6.12.5.9.1 血液毒性

本剤投与例（28 名）でサイクルごとの臨床検査値（白血球数，好中球数，リンパ球数，ヘモグロビン量及び血小板数）の最低値を特定し，投与前値，最低値，投与前値から最低値までの変化量及び最低値を示すまでの期間の要約統計量並びに最低値のグレード別を表 2.7.6.12.5.9.1-1～表 2.7.6.12.5.9.1-5 に示した．各臨床検査値は，異常値が 1 名で 10%を超えないサイクル 5 までの結果を用いて検討した．

白血球数, 好中球数及びリンパ球数は, グレード 3 及びグレード 4 の異常値を各サイクルの 30%以上に認めた．また，グレード 4 の異常値が多かったサイクル数は，白血球数及び好中球数ではサイクル 2，リンパ球数ではサイクル 1 であった．白血球数，好中球数及びリンパ球数の，各サイクルでの最低値までの期間（中央値）は 14.0 日～18.5 日であった．

ヘモグロビン量では，グレード 3 の異常値をサイクル 1 で 3 名に認めたものの，グレード 4 に相当する貧血は認めず,，多くはグレード 2 以下であった．また，各サイクルでの最低値までの期間（中央値）は 15.0 日～19.0 日であった．

血小板数では，グレード 4 の異常値をサイクル 4 で 1 名に認めたが，多くはグレード 2 以下であった．また，各サイクルでの最低値までの期間（中央値）は 14.0 日～16.5 日であった．

いずれの臨床検査値も，各サイクルの最低値及び投与前値からの変化量に投与サイクル数に依存した増悪傾向は認めなかった．

表 2.7.6.12.5.9.1-1 サイクルごとの白血球数変動の要約統計量（単位：/μL）

(N = 28)

| | Before | Cycle 1* | Cycle 2* | Cycle 3* | Cycle 4* | Cycle 5* | Cycle 6* | Cycle 7* | Cycle 8* | Cycle 9* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 28 | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | 5773.9 | 2220.0 | 1904.5 | 1908.3 | 2047.3 | 2110.0 | 2344.4 | 2587.5 | 3416.7 | 3000.0 |
| S.D. | 1999.5 | 2026.4 | 1053.3 | 744.4 | 895.3 | 546.6 | 339.5 | 879.0 | 519.3 | 901.8 |
| Median | 5130.0 | 1855.0 | 1765.0 | 1900.0 | 2100.0 | 2000.0 | 2400.0 | 2700.0 | 3450.0 | 2700.0 |
| Range[Min , Max] | [3300 , 11380] | [300 , 11610] | [430 , 4860] | [260 , 3000] | [480 , 3600] | [1400 , 3200] | [1800 , 2800] | [1300 , 3600] | [2800 , 4000] | [2300 , 4300] |
| | | | | | | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Baseline Mean | - | 5773.9 | 5559.1 | 5718.3 | 5611.3 | 5700.0 | 5611.1 | 5737.5 | 5933.3 | 6525.0 |
| Mean Change from Baseline | - | 3553.9 | 3654.5 | 3810.0 | 3564.0 | 3590.0 | 3266.7 | 3150.0 | 2516.7 | 3525.0 |
| S.D. | - | 1679.2 | 1725.6 | 1771.0 | 1861.6 | 1955.3 | 2177.7 | 1902.6 | 2738.9 | 3547.2 |
| Median | - | 3015.0 | 3550.0 | 3510.0 | 2900.0 | 2700.0 | 2300.0 | 2600.0 | 1900.0 | 2000.0 |
| Range[Min , Max] | - | [-230 , 7000] | [-290 , 7700] | [1700 , 8300] | [1300 , 7900] | [1500 , 8300] | [1600 , 8700] | [1500 , 7500] | [200 , 7900] | [1300 , 8800] |
| | | | | | | | | | | |
| Days to the Nadir† | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | - | 16.3 | 17.6 | 16.2 | 16.7 | 16.7 | 20.1 | 17.8 | 19.5 | 16.0 |
| S.D. | - | 4.5 | 5.5 | 4.1 | 4.0 | 2.8 | 5.5 | 3.9 | 6.6 | 2.4 |
| Median | - | 16.0 | 16.0 | 15.0 | 15.0 | 16.5 | 19.0 | 16.0 | 16.0 | 15.5 |
| Range[Min , Max] | - | [6 , 23] | [10 , 37] | [10 , 26] | [12 , 27] | [14 , 22] | [14 , 29] | [14 , 25] | [14 , 28] | [14 , 19] |
| | | | | | | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | | | | | | |
| 0 | 27(96.4) | 2(7.1) | 1(4.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) |
| 1 | 1(3.6) | 1(3.6) | 2(9.1) | 2(11.1) | 3(20.0) | 1(10.0) | 0(0.0) | 4(50.0) | 4(66.7) | 0(0.0) |
| 2 | 0(0.0) | 11(39.3) | 5(22.7) | 5(27.8) | 5(33.3) | 4(40.0) | 7(77.8) | 2(25.0) | 2(33.3) | 3(75.0) |
| 3 | 0(0.0) | 11(39.3) | 10(45.5) | 9(50.0) | 5(33.3) | 5(50.0) | 2(22.2) | 2(25.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 4 | 0(0.0) | 3(10.7) | 4(18.2) | 2(11.1) | 2(13.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

表 2.7.6.12.5.9.1-1 サイクルごとの白血球数変動の要約統計量（単位：/μL）（続き）

(N = 28)

| | Cycle 10* | Cycle 11* | Cycle 12* | Cycle 13* | Cycle 14* |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 2750.0 | 2400.0 | 2000.0 | 1700.0 | 1800.0 |
| S.D. | 495.0 | - | - | - | - |
| Median | 2750.0 | 2400.0 | 2000.0 | 1700.0 | 1800.0 |
| Range[Min , Max] | [2400 , 3100] | [2400 , 2400] | [2000 , 2000] | [1700 , 1700] | [1800 , 1800] |
| | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Baseline Mean | 8500.0 | 5900.0 | 5900.0 | 5900.0 | 5900.0 |
| Mean Change from Baseline | 5750.0 | 3500.0 | 3900.0 | 4200.0 | 4100.0 |
| S.D. | 4171.9 | - | - | - | - |
| Median | 5750.0 | 3500.0 | 3900.0 | 4200.0 | 4100.0 |
| Range[Min , Max] | [2800 , 8700] | [3500 , 3500] | [3900 , 3900] | [4200 , 4200] | [4100 , 4100] |
| | | | | | |
| Days to the Nadir† | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 15.0 | 15.0 | 28.0 | 24.0 | 18.0 |
| S.D. | 1.4 | - | - | - | - |
| Median | 15.0 | 15.0 | 28.0 | 24.0 | 18.0 |
| Range[Min , Max] | [14 , 16] | [15 , 15] | [28 , 28] | [24 , 24] | [18 , 18] |
| | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | |
| 0 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 1 | 1(50.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 2 | 1(50.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 3 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 4 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.4.2.1.1-1

## 表 2.7.6.12.5.9.1-2 サイクルごとの好中球数変動の要約統計量（単位：/μL）

(N = 28)

| | Before | Cycle 1* | Cycle 2* | Cycle 3* | Cycle 4* | Cycle 5* | Cycle 6* | Cycle 7* | Cycle 8* | Cycle 9* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 28 | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | 4077.4 | 1129.5 | 798.9 | 837.4 | 988.5 | 1026.0 | 1170.4 | 1347.4 | 1933.8 | 1921.3 |
| S.D. | 1818.8 | 1817.0 | 610.6 | 336.0 | 577.1 | 209.9 | 409.6 | 610.2 | 919.7 | 965.6 |
| Median | 3349.0 | 781.0 | 726.5 | 877.5 | 900.0 | 1075.0 | 1141.0 | 1437.5 | 1560.0 | 1823.0 |
| Range[Min , Max] | [1899 , 9786] | [110 , 10216] | [103 , 3047] | [105 , 1235] | [96 , 2220] | [665 , 1286] | [594 , 1898] | [416 , 2090] | [991 , 3221] | [931 , 3108] |
| | | | | | | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Baseline Mean | - | 4077.4 | 3751.4 | 3932.8 | 3911.5 | 3942.8 | 3850.8 | 3964.8 | 4091.5 | 4758.3 |
| Mean Change from Baseline | - | 2947.9 | 2952.5 | 3095.3 | 2923.0 | 2916.8 | 2680.3 | 2617.4 | 2157.7 | 2837.0 |
| S.D. | - | 1594.9 | 1534.3 | 1625.2 | 1658.9 | 1753.3 | 1935.2 | 1872.8 | 2401.8 | 3012.2 |
| Median | - | 2704.0 | 2873.0 | 2633.5 | 2437.0 | 2177.0 | 1821.0 | 2301.0 | 1534.0 | 1390.0 |
| Range[Min , Max] | - | [-430 , 6837] | [-242 , 7114] | [1241 , 7499] | [1017 , 6924] | [1551 , 7138] | [1330 , 7436] | [511 , 6700] | [265 , 6911] | [1219 , 7349] |
| | | | | | | | | | | |
| Days to the Nadir† | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | - | 17.7 | 18.6 | 18.6 | 17.6 | 16.7 | 20.1 | 19.4 | 19.7 | 21.8 |
| S.D. | - | 4.2 | 5.4 | 4.9 | 4.9 | 2.8 | 5.5 | 5.1 | 7.3 | 9.3 |
| Median | - | 18.5 | 16.5 | 17.5 | 15.0 | 16.5 | 19.0 | 18.5 | 16.0 | 19.0 |
| Range[Min , Max] | - | [6 , 22] | [14 , 37] | [13 , 27] | [12 , 28] | [14 , 22] | [14 , 29] | [14 , 28] | [14 , 30] | [14 , 35] |
| | | | | | | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | | | | | | |
| 0 | 28(100.0) | 1(3.6) | 1(4.5) | 0(0.0) | 1(6.7) | 0(0.0) | 1(11.1) | 2(25.0) | 3(50.0) | 2(50.0) |
| 1 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(13.3) | 0(0.0) | 1(11.1) | 2(25.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 2 | 0(0.0) | 7(25.0) | 3(13.6) | 7(38.9) | 3(20.0) | 7(70.0) | 4(44.4) | 2(25.0) | 2(33.3) | 1(25.0) |
| 3 | 0(0.0) | 16(57.1) | 12(54.5) | 9(50.0) | 7(46.7) | 3(30.0) | 3(33.3) | 1(12.5) | 1(16.7) | 1(25.0) |
| 4 | 0(0.0) | 4(14.3) | 6(27.3) | 2(11.1) | 2(13.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(12.5) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

## 表 2.7.6.12.5.9.1-2 サイクルごとの好中球数変動の要約統計量（単位：/μL）（続き）

(N = 28)

| | Cycle 10* | Cycle 11* | Cycle 12* | Cycle 13* | Cycle 14* |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 1568.0 | 1687.0 | 1308.0 | 1013.0 | 1087.0 |
| S.D. | 1298.2 | - | - | - | - |
| Median | 1568.0 | 1687.0 | 1308.0 | 1013.0 | 1087.0 |
| Range[Min , Max] | [650 , 2486] | [1687 , 1687] | [1308 , 1308] | [1013 , 1013] | [1087 , 1087] |
| | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Baseline Mean | 6473.0 | 4666.0 | 4666.0 | 4666.0 | 4666.0 |
| Mean Change from Baseline | 4905.0 | 2979.0 | 3358.0 | 3653.0 | 3579.0 |
| S.D. | 3853.7 | - | - | - | - |
| Median | 4905.0 | 2979.0 | 3358.0 | 3653.0 | 3579.0 |
| Range[Min , Max] | [2180 , 7630] | [2979 , 2979] | [3358 , 3358] | [3653 , 3653] | [3579 , 3579] |
| | | | | | |
| Days to the Nadir† | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 15.0 | 15.0 | 28.0 | 24.0 | 18.0 |
| S.D. | 1.4 | - | - | - | - |
| Median | 15.0 | 15.0 | 28.0 | 24.0 | 18.0 |
| Range[Min , Max] | [14 , 16] | [15 , 15] | [28 , 28] | [24 , 24] | [18 , 18] |
| | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | |
| 0 | 1(50.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 1 | 0(0.0) | 1(100.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 2 | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 3 | 1(50.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 4 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.4.2.1.1-2

## 表 2.7.6.12.5.9.1-3 サイクルごとのリンパ球数変動の要約統計量（単位：/μL）

(N = 28)

| | Before | Cycle 1* | Cycle 2* | Cycle 3* | Cycle 4* | Cycle 5* | Cycle 6* | Cycle 7* | Cycle 8* | Cycle 9* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 28 | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | 1031.3 | 596.9 | 665.3 | 657.8 | 616.1 | 704.9 | 661.0 | 746.6 | 719.2 | 536.5 |
| S.D. | 470.8 | 365.8 | 380.3 | 351.6 | 329.5 | 335.8 | 229.6 | 360.9 | 321.3 | 287.0 |
| Median | 942.0 | 538.0 | 707.0 | 595.5 | 467.0 | 595.5 | 637.0 | 797.0 | 716.0 | 414.5 |
| Range[Min , Max] | [266 , 2072] | [46 , 1348] | [157 , 1330] | [85 , 1226] | [208 , 1206] | [304 , 1356] | [336 , 935] | [272 , 1189] | [349 , 1154] | [356 , 961] |
| | | | | | | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Baseline Mean | - | 1031.3 | 1123.4 | 1078.5 | 1016.4 | 1060.9 | 1076.2 | 1110.8 | 1105.8 | 969.8 |
| Mean Change from Baseline | - | 434.4 | 458.1 | 420.7 | 400.3 | 356.0 | 415.2 | 364.1 | 386.7 | 433.3 |
| S.D. | - | 193.6 | 317.3 | 254.7 | 301.5 | 299.0 | 242.4 | 240.5 | 237.4 | 491.1 |
| Median | - | 427.0 | 501.5 | 362.5 | 382.0 | 348.0 | 432.0 | 317.0 | 398.5 | 236.5 |
| Range[Min , Max] | - | [75 , 822] | [-75 , 1112] | [39 , 1016] | [58 , 1042] | [-102 , 970] | [-34 , 755] | [65 , 703] | [57 , 641] | [101 , 1159] |
| | | | | | | | | | | |
| Days to the Nadir† | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | - | 14.4 | 15.6 | 15.8 | 13.7 | 16.0 | 19.1 | 17.1 | 14.2 | 14.0 |
| S.D. | - | 7.3 | 9.1 | 6.9 | 9.0 | 6.2 | 8.9 | 8.5 | 6.2 | 8.0 |
| Median | - | 15.0 | 14.0 | 15.0 | 15.0 | 16.0 | 17.0 | 15.0 | 15.0 | 15.5 |
| Range[Min , Max] | - | [3 , 30] | [2 , 37] | [2 , 28] | [2 , 34] | [3 , 27] | [3 , 30] | [3 , 30] | [3 , 22] | [3 , 22] |
| | | | | | | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | | | | | | |
| 0 | 17(60.7) | 6(21.4) | 8(36.4) | 6(33.3) | 5(33.3) | 2(20.0) | 3(33.3) | 3(37.5) | 2(33.3) | 0(0.0) |
| 1 | 3(10.7) | 3(10.7) | 1(4.5) | 2(11.1) | 0(0.0) | 2(20.0) | 1(11.1) | 1(12.5) | 1(16.7) | 1(25.0) |
| 2 | 3(10.7) | 6(21.4) | 3(13.6) | 2(11.1) | 2(13.3) | 3(30.0) | 2(22.2) | 1(12.5) | 1(16.7) | 0(0.0) |
| 3 | 5(17.9) | 9(32.1) | 9(40.9) | 6(33.3) | 8(53.3) | 3(30.0) | 3(33.3) | 3(37.5) | 2(33.3) | 3(75.0) |
| 4 | 0(0.0) | 4(14.3) | 1(4.5) | 2(11.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

## 表 2.7.6.12.5.9.1-3 サイクルごとのリンパ球数変動の要約統計量（単位：/μL）（続き）

(N = 28)

| | Cycle 10* | Cycle 11* | Cycle 12* | Cycle 13* | Cycle 14* |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 559.0 | 392.0 | 371.0 | 330.0 | 317.0 |
| S.D. | 347.9 | - | - | - | - |
| Median | 559.0 | 392.0 | 371.0 | 330.0 | 317.0 |
| Range[Min , Max] | [313 , 805] | [392 , 392] | [371 , 371] | [330 , 330] | [317 , 317] |
| | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Baseline Mean | 900.5 | 536.0 | 536.0 | 536.0 | 536.0 |
| Mean Change from Baseline | 341.5 | 144.0 | 165.0 | 206.0 | 219.0 |
| S.D. | 167.6 | - | - | - | - |
| Median | 341.5 | 144.0 | 165.0 | 206.0 | 219.0 |
| Range[Min , Max] | [223 , 460] | [144 , 144] | [165 , 165] | [206 , 206] | [219 , 219] |
| | | | | | |
| Days to the Nadir† | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 8.5 | 29.0 | 14.0 | 31.0 | 14.0 |
| S.D. | 7.8 | - | - | - | - |
| Median | 8.5 | 29.0 | 14.0 | 31.0 | 14.0 |
| Range[Min , Max] | [3 , 14] | [29 , 29] | [14 , 14] | [31 , 31] | [14 , 14] |
| | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | |
| 0 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 1 | 1(50.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 2 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 3 | 1(50.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 4 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.4.2.1.1-3

表 2.7.6.12.5.9.1-4 サイクルごとのヘモグロビン量変動の要約統計量（単位：g/dL）

(N = 28)

| | Before | Cycle 1* | Cycle 2* | Cycle 3* | Cycle 4* | Cycle 5* | Cycle 6* | Cycle 7* | Cycle 8* | Cycle 9* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 28 | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | 12.54 | 10.73 | 10.44 | 10.07 | 9.88 | 10.38 | 10.66 | 10.51 | 10.83 | 9.38 |
| S.D. | 1.44 | 1.97 | 1.07 | 1.34 | 1.78 | 1.76 | 2.09 | 1.51 | 1.37 | 0.75 |
| Median | 12.70 | 11.15 | 10.60 | 10.00 | 9.90 | 10.05 | 10.30 | 10.90 | 10.80 | 9.35 |
| Range[Min , Max] | [9.4 , 15.7] | [5.2 , 14.1] | [8.6 , 12.0] | [6.6 , 12.2] | [6.2 , 12.1] | [7.0 , 12.8] | [6.5 , 13.7] | [7.7 , 12.0] | [9.0 , 12.9] | [8.6 , 10.2] |
| Change from Baseline | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Baseline Mean | - | 12.54 | 12.71 | 12.43 | 12.31 | 12.59 | 12.71 | 12.86 | 12.83 | 12.90 |
| Mean Change from Baseline | - | 1.81 | 2.28 | 2.36 | 2.43 | 2.21 | 2.06 | 2.35 | 2.00 | 3.53 |
| S.D. | - | 1.02 | 1.03 | 1.13 | 1.75 | 1.90 | 2.54 | 2.03 | 1.98 | 2.03 |
| Median | - | 1.60 | 2.15 | 2.15 | 2.30 | 2.10 | 2.00 | 2.05 | 1.90 | 4.40 |
| Range[Min , Max] | - | [0.0 , 5.5] | [0.2 , 4.2] | [0.6 , 5.0] | [-1.1 , 7.1] | [-2.1 , 4.5] | [-3.0 , 6.3] | [-1.3 , 5.1] | [-0.9 , 4.4] | [0.5 , 4.8] |
| Days to the Nadir† | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | - | 15.1 | 18.3 | 15.7 | 15.6 | 18.6 | 15.2 | 15.6 | 14.2 | 19.5 |
| S.D. | - | 8.3 | 7.8 | 8.5 | 9.4 | 8.5 | 10.6 | 9.8 | 10.3 | 8.0 |
| Median | - | 16.0 | 19.0 | 15.0 | 16.0 | 17.0 | 17.0 | 15.0 | 15.0 | 16.5 |
| Range[Min , Max] | - | [3 , 30] | [3 , 35] | [2 , 36] | [2 , 31] | [3 , 35] | [3 , 30] | [2 , 31] | [2 , 28] | [14 , 31] |
| CTCAE Grade | | | | | | | | | | |
| 0 | 15(53.6) | 5(17.9) | 1(4.5) | 1(5.6) | 1(6.7) | 2(20.0) | 3(33.3) | 1(12.5) | 2(33.3) | 0(0.0) |
| 1 | 11(39.3) | 15(53.6) | 14(63.6) | 8(44.4) | 6(40.0) | 3(30.0) | 2(22.2) | 4(50.0) | 2(33.3) | 1(25.0) |
| 2 | 2(7.1) | 5(17.9) | 7(31.8) | 8(44.4) | 6(40.0) | 4(40.0) | 3(33.3) | 2(25.0) | 2(33.3) | 3(75.0) |
| 3 | 0(0.0) | 3(10.7) | 0(0.0) | 1(5.6) | 2(13.3) | 1(10.0) | 1(11.1) | 1(12.5) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

表 2.7.6.12.5.9.1-4 サイクルごとのヘモグロビン量変動の要約統計量（単位：g/dL）（続き）

(N = 28)

| | Cycle 10* | Cycle 11* | Cycle 12* | Cycle 13* | Cycle 14* |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 9.20 | 9.20 | 9.90 | 9.80 | 9.60 |
| S.D. | 0.57 | - | - | - | - |
| Median | 9.20 | 9.20 | 9.90 | 9.80 | 9.60 |
| Range[Min , Max] | [8.8 , 9.6] | [9.2 , 9.2] | [9.9 , 9.9] | [9.8 , 9.8] | [9.6 , 9.6] |
| | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Baseline Mean | 13.60 | 12.90 | 12.90 | 12.90 | 12.90 |
| Mean Change from Baseline | 4.40 | 3.70 | 3.00 | 3.10 | 3.30 |
| S.D. | 0.42 | - | - | - | - |
| Median | 4.40 | 3.70 | 3.00 | 3.10 | 3.30 |
| Range[Min , Max] | [4.1 , 4.7] | [3.7 , 3.7] | [3.0 , 3.0] | [3.1 , 3.1] | [3.3 , 3.3] |
| | | | | | |
| Days to the Nadir† | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 8.5 | 15.0 | 14.0 | 3.0 | 3.0 |
| S.D. | 7.8 | - | - | - | - |
| Median | 8.5 | 15.0 | 14.0 | 3.0 | 3.0 |
| Range[Min , Max] | [3 , 14] | [15 , 15] | [14 , 14] | [3 , 3] | [3 , 3] |
| | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | |
| 0 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 1 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 2 | 2(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 3 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.4.2.1.1-4

表 2.7.6.12.5.9.1-5 サイクルごとの血小板数変動の要約統計量（単位：×$10^4$/μL）

(N = 28)

| | Before | Cycle 1* | Cycle 2* | Cycle 3* | Cycle 4* | Cycle 5* | Cycle 6* | Cycle 7* | Cycle 8* | Cycle 9* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 28 | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | 25.80 | 17.68 | 15.39 | 15.63 | 15.05 | 15.57 | 17.23 | 16.25 | 20.78 | 19.30 |
| S.D. | 7.38 | 9.18 | 7.80 | 6.59 | 6.97 | 5.88 | 4.68 | 4.70 | 4.98 | 4.01 |
| Median | 24.90 | 16.75 | 15.80 | 15.85 | 16.90 | 15.65 | 18.30 | 15.90 | 21.30 | 20.30 |
| Range[Min , Max] | [11.3 , 41.6] | [3.3 , 45.1] | [4.0 , 30.7] | [3.8 , 28.2] | [1.3 , 27.4] | [5.6 , 23.7] | [7.5 , 22.2] | [9.7 , 23.4] | [12.5 , 27.7] | [13.7 , 22.9] |
| Change from Baseline | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Baseline Mean | - | 25.80 | 26.01 | 25.27 | 23.78 | 25.17 | 26.22 | 26.54 | 27.42 | 27.93 |
| Mean Change from Baseline | - | 8.12 | 10.63 | 9.64 | 8.73 | 9.60 | 8.99 | 10.29 | 6.63 | 8.63 |
| S.D. | - | 6.84 | 4.59 | 5.02 | 6.00 | 4.15 | 5.28 | 5.35 | 6.16 | 8.60 |
| Median | - | 7.40 | 10.70 | 8.80 | 7.90 | 9.60 | 8.20 | 10.65 | 6.80 | 12.30 |
| Range[Min , Max] | - | [-4.4 , 28.5] | [1.1 , 18.8] | [0.8 , 23.0] | [-1.1 , 22.4] | [3.9 , 16.6] | [-0.8 , 16.5] | [3.3 , 18.6] | [-2.6 , 14.9] | [-4.1 , 14.0] |
| Days to the Nadir† | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | - | 13.6 | 14.4 | 17.0 | 17.5 | 17.5 | 15.7 | 21.0 | 14.3 | 15.0 |
| S.D. | - | 5.9 | 4.6 | 6.1 | 5.4 | 8.4 | 7.2 | 8.0 | 7.1 | 1.4 |
| Median | - | 14.0 | 16.0 | 15.0 | 16.0 | 16.5 | 14.0 | 18.5 | 15.0 | 14.5 |
| Range[Min , Max] | - | [3 , 25] | [7 , 23] | [3 , 29] | [10 , 29] | [2 , 36] | [2 , 30] | [14 , 36] | [2 , 24] | [14 , 17] |
| CTCAE Grade | | | | | | | | | | |
| 0 | 27(96.4) | 17(60.7) | 12(54.5) | 12(66.7) | 9(60.0) | 6(60.0) | 7(77.8) | 6(75.0) | 5(83.3) | 3(75.0) |
| 1 | 1(3.6) | 7(25.0) | 6(27.3) | 4(22.2) | 3(20.0) | 3(30.0) | 2(22.2) | 2(25.0) | 1(16.7) | 1(25.0) |
| 2 | 0(0.0) | 2(7.1) | 2(9.1) | 1(5.6) | 2(13.3) | 1(10.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 3 | 0(0.0) | 2(7.1) | 2(9.1) | 1(5.6) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 4 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(6.7) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

## 表 2.7.6.12.5.9.1-5 サイクルごとの血小板数変動の要約統計量（単位：×$10^4$/μL）（続き）

(N = 28)

| | Cycle 10* | Cycle 11* | Cycle 12* | Cycle 13* | Cycle 14* |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 16.50 | 16.30 | 18.40 | 16.30 | 14.30 |
| S.D. | 7.35 | - | - | - | - |
| Median | 16.50 | 16.30 | 18.40 | 16.30 | 14.30 |
| Range[Min , Max] | [11.3 , 21.7] | [16.3 , 16.3] | [18.4 , 18.4] | [16.3 , 16.3] | [14.3 , 14.3] |
| | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Baseline Mean | 23.10 | 18.80 | 18.80 | 18.80 | 18.80 |
| Mean Change from Baseline | 6.60 | 2.50 | 0.40 | 2.50 | 4.50 |
| S.D. | 13.44 | - | - | - | - |
| Median | 6.60 | 2.50 | 0.40 | 2.50 | 4.50 |
| Range[Min , Max] | [-2.9 , 16.1] | [2.5 , 2.5] | [0.4 , 0.4] | [2.5 , 2.5] | [4.5 , 4.5] |
| | | | | | |
| Days to the Nadir† | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 15.0 | 15.0 | 14.0 | 24.0 | 18.0 |
| S.D. | 1.4 | - | - | - | - |
| Median | 15.0 | 15.0 | 14.0 | 24.0 | 18.0 |
| Range[Min , Max] | [14 , 16] | [15 , 15] | [14 , 14] | [24 , 24] | [18 , 18] |
| | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | |
| 0 | 1(50.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 0(0.0) |
| 1 | 1(50.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(100.0) |
| 2 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 3 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 4 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.4.2.1.1-5

#### 2.7.6.12.5.9.2 生化学的検査

本剤投与例（28 名）でサイクルごとに臨床検査値（AST，ALT，γ-GTP，ALP，総ビリルビン及び CPK）の最高値を特定し，投与前値，最高値，投与前値から最高値までの変化量及び最高値を示すまでの期間の要約統計量並びに最高値のグレード別を表 2.7.6.12.5.9.2-1～表 2.7.6.12.5.9.2-6 に示した.

各臨床検査値は，異常値が 1 名で 10%を超えないサイクル 5 までの結果を用いて検討した.

AST は，グレード 4 の異常値をサイクル 1 で 2 名に認め，グレード 3 の異常値もサイクル 1～3 でそれぞれ 7 名（25.0%），3 名（13.6%）及び 2 名（11.1%）に認めたが，その後のサイクルではグレード 3 の異常値がサイクル 5 まで各 1 名と，AST の異常値の発現は，投与サイクル数に依存して減少傾向であった．また，ALT は，グレード 4 の異常値をサイクル 1 で 3 名に認め，グレード 3 の異常値もサイクル 1～3 でそれぞれ 12 名（42.9%），7 名（31.8%）及び 3 名（16.7%）に認めたが，その後のサイクルではグレード 3 の異常値がサイクル 5 で 1 名と，ALT の異常値の発現の傾向は AST と同様であった．更に AST，ALT 共に，各サイクルの最高値及び投与前値からの変化量は，投与サイクル数に依存して減少傾向であった．なお，各サイクルでの最高値までの期間（中央値）は，AST は 3.0 日～7.0 日，ALT は 7.0 日～12.0 日であった.

γ-GTP は，グレード 4 の異常値をサイクル 1 で 1 名に認めたが，その後は認めなかった．一方，グレード 3 の異常値は，サイクル 1 に比べてサイクル 2 以降で発現割合が高かったが，各サイクルの最高値及び投与前値からの変化量は，サイクルの継続により増悪傾向を認めなかった．また，各サイクルでの最高値までの期間（中央値）は 11.0 日～15.0 日であった.

ALP，総ビリルビン及び CPK ではグレード 3 以上の異常値を認めず，異常値の多くはグレード 1 であり，また，その他の検査値についても特筆すべきことはなかった.

## 表 2.7.6.12.5.9.2-1 サイクルごとの AST 変動の要約統計量（単位：IU/L）

(N = 28)

| | Before | Cycle 1* | Cycle 2* | Cycle 3* | Cycle 4* | Cycle 5* | Cycle 6* | Cycle 7* | Cycle 8* | Cycle 9* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 28 | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | 22.4 | 317.3 | 110.4 | 75.3 | 64.3 | 75.4 | 90.6 | 49.5 | 38.5 | 48.8 |
| S.D. | 10.6 | 677.3 | 85.0 | 64.1 | 53.1 | 55.0 | 80.7 | 32.4 | 22.9 | 17.5 |
| Median | 19.5 | 123.0 | 85.0 | 59.5 | 51.0 | 61.0 | 55.0 | 36.0 | 27.0 | 46.5 |
| Range[Min , Max] | [8 , 56] | [11 , 3621] | [31 , 410] | [21 , 268] | [21 , 238] | [23 , 192] | [23 , 254] | [20 , 104] | [22 , 79] | [30 , 72] |
| | | | | | | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Baseline Mean | - | 22.4 | 19.8 | 20.0 | 19.2 | 19.5 | 18.4 | 18.5 | 17.8 | 19.0 |
| Mean Change from Baseline | - | -294.9 | -90.6 | -55.3 | -45.1 | -55.9 | -72.1 | -31.0 | -20.7 | -29.8 |
| S.D. | - | 675.8 | 86.2 | 63.7 | 53.1 | 52.9 | 78.8 | 30.1 | 22.8 | 19.3 |
| Median | - | -99.0 | -60.0 | -38.0 | -32.0 | -36.0 | -33.0 | -19.0 | -10.0 | -23.0 |
| Range[Min , Max] | - | [-3601 , -3] | [-396 , -9] | [-250 , -1] | [-220 , -5] | [-164 , -6] | [-235 , -7] | [-85 , -3] | [-65 , -6] | [-58 , -15] |
| | | | | | | | | | | |
| Days to the Maximum Value† | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | - | 5.5 | 6.1 | 10.7 | 7.7 | 5.5 | 7.2 | 10.3 | 11.3 | 7.0 |
| S.D. | - | 2.2 | 2.9 | 9.6 | 6.3 | 5.6 | 6.4 | 12.0 | 6.5 | 8.0 |
| Median | - | 5.0 | 7.0 | 7.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 15.0 | 3.0 |
| Range[Min , Max] | - | [3 , 10] | [2 , 10] | [2 , 34] | [2 , 17] | [2 , 17] | [3 , 17] | [2 , 36] | [3 , 16] | [3 , 19] |
| | | | | | | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | | | | | | |
| 0 | 25(89.3) | 1(3.6) | 2(9.1) | 5(27.8) | 3(20.0) | 3(30.0) | 3(33.3) | 4(50.0) | 4(66.7) | 1(25.0) |
| 1 | 3(10.7) | 12(42.9) | 11(50.0) | 9(50.0) | 11(73.3) | 5(50.0) | 3(33.3) | 2(25.0) | 2(33.3) | 3(75.0) |
| 2 | 0(0.0) | 6(21.4) | 6(27.3) | 2(11.1) | 0(0.0) | 1(10.0) | 1(11.1) | 2(25.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 3 | 0(0.0) | 7(25.0) | 3(13.6) | 2(11.1) | 1(6.7) | 1(10.0) | 2(22.2) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 4 | 0(0.0) | 2(7.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

## 表 2.7.6.12.5.9.2-1 サイクルごとの AST 変動の要約統計量（単位：IU/L）（続き）

(N = 28)

| | Cycle 10* | Cycle 11* | Cycle 12* | Cycle 13* | Cycle 14* |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 139.5 | 64.0 | 39.0 | 36.0 | 35.0 |
| S.D. | 122.3 | - | - | - | - |
| Median | 139.5 | 64.0 | 39.0 | 36.0 | 35.0 |
| Range[Min , Max] | [53 , 226] | [64 , 64] | [39 , 39] | [36 , 36] | [35 , 35] |
| | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Baseline Mean | 16.5 | 19.0 | 19.0 | 19.0 | 19.0 |
| Mean Change from Baseline | -123.0 | -45.0 | -20.0 | -17.0 | -16.0 |
| S.D. | 125.9 | - | - | - | - |
| Median | -123.0 | -45.0 | -20.0 | -17.0 | -16.0 |
| Range[Min , Max] | [-212 , -34] | [-45 , -45] | [-20 , -20] | [-17 , -17] | [-16 , -16] |
| | | | | | |
| Days to the Maximum Value† | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 3.0 | 4.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| S.D. | 0.0 | - | - | - | - |
| Median | 3.0 | 4.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Range[Min , Max] | [3 , 3] | [4 , 4] | [3 , 3] | [3 , 3] | [3 , 3] |
| | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | |
| 0 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 1 | 1(50.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 2 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 3 | 1(50.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 4 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.4.2.1.2-1

## 表 2.7.6.12.5.9.2-2 サイクルごとの ALT 変動の要約統計量（単位：IU/L）

(N = 28)

| | Before | Cycle 1* | Cycle 2* | Cycle 3* | Cycle 4* | Cycle 5* | Cycle 6* | Cycle 7* | Cycle 8* | Cycle 9* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 28 | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | 18.9 | 356.6 | 175.3 | 102.3 | 69.9 | 86.0 | 116.8 | 69.5 | 53.8 | 51.5 |
| S.D. | 13.0 | 559.3 | 99.9 | 86.6 | 36.1 | 59.2 | 122.4 | 47.7 | 40.0 | 29.5 |
| Median | 14.5 | 207.5 | 158.0 | 82.0 | 72.0 | 65.5 | 67.0 | 60.0 | 33.0 | 46.5 |
| Range[Min , Max] | [4 , 61] | [16 , 3018] | [59 , 532] | [19 , 328] | [26 , 143] | [26 , 209] | [24 , 343] | [26 , 162] | [23 , 113] | [23 , 90] |
| | | | | | | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Baseline Mean | - | 18.9 | 19.5 | 19.8 | 17.1 | 20.3 | 15.8 | 16.3 | 13.7 | 15.0 |
| Mean Change from Baseline | - | -337.8 | -155.8 | -82.6 | -52.7 | -65.7 | -101.0 | -53.3 | -40.2 | -36.5 |
| S.D. | - | 561.6 | 101.2 | 86.9 | 31.6 | 57.4 | 118.0 | 44.2 | 37.7 | 27.8 |
| Median | - | -190.0 | -142.5 | -52.5 | -50.0 | -44.5 | -44.0 | -45.5 | -24.5 | -26.5 |
| Range[Min , Max] | - | [-3010 , -12] | [-515 , -36] | [-316 , 5] | [-131 , -13] | [-187 , -13] | [-321 , -11] | [-140 , -13] | [-99 , -9] | [-76 , -17] |
| | | | | | | | | | | |
| Days to the Maximum Value† | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | - | 6.8 | 7.2 | 8.2 | 9.9 | 9.4 | 10.0 | 12.0 | 15.0 | 7.5 |
| S.D. | - | 1.9 | 2.5 | 5.4 | 6.1 | 6.8 | 6.7 | 5.6 | 0.9 | 9.0 |
| Median | - | 8.0 | 7.5 | 7.0 | 12.0 | 8.5 | 14.0 | 14.5 | 15.0 | 3.0 |
| Range[Min , Max] | - | [3 , 10] | [2 , 10] | [3 , 16] | [3 , 17] | [3 , 17] | [3 , 17] | [3 , 17] | [14 , 16] | [3 , 21] |
| | | | | | | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | | | | | | |
| 0 | 25(89.3) | 1(3.6) | 0(0.0) | 5(27.8) | 4(26.7) | 2(20.0) | 4(44.4) | 3(37.5) | 4(66.7) | 2(50.0) |
| 1 | 3(10.7) | 4(14.3) | 6(27.3) | 8(44.4) | 10(66.7) | 6(60.0) | 3(33.3) | 4(50.0) | 2(33.3) | 2(50.0) |
| 2 | 0(0.0) | 8(28.6) | 9(40.9) | 2(11.1) | 1(6.7) | 1(10.0) | 0(0.0) | 1(12.5) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 3 | 0(0.0) | 12(42.9) | 7(31.8) | 3(16.7) | 0(0.0) | 1(10.0) | 2(22.2) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 4 | 0(0.0) | 3(10.7) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

## 表 2.7.6.12.5.9.2-2 サイクルごとの ALT 変動の要約統計量（単位：IU/L）（続き）

(N = 28)

| | Cycle 10* | Cycle 11* | Cycle 12* | Cycle 13* | Cycle 14* |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 145.0 | 61.0 | 29.0 | 33.0 | 31.0 |
| S.D. | 141.4 | - | - | - | - |
| Median | 145.0 | 61.0 | 29.0 | 33.0 | 31.0 |
| Range[Min , Max] | [45 , 245] | [61 , 61] | [29 , 29] | [33 , 33] | [31 , 31] |
| | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Baseline Mean | 16.0 | 18.0 | 18.0 | 18.0 | 18.0 |
| Mean Change from Baseline | -129.0 | -43.0 | -11.0 | -15.0 | -13.0 |
| S.D. | 144.2 | - | - | - | - |
| Median | -129.0 | -43.0 | -11.0 | -15.0 | -13.0 |
| Range[Min , Max] | [-231 , -27] | [-43 , -43] | [-11 , -11] | [-15 , -15] | [-13 , -13] |
| | | | | | |
| Days to the Maximum Value† | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 3.0 | 4.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| S.D. | 0.0 | - | - | - | - |
| Median | 3.0 | 4.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Range[Min , Max] | [3 , 3] | [4 , 4] | [3 , 3] | [3 , 3] | [3 , 3] |
| | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | |
| 0 | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 1 | 1(50.0) | 1(100.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 2 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 3 | 1(50.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 4 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.4.2.1.2-2

## 表 2.7.6.12.5.9.2-3 サイクルごとの γ-GTP 変動の要約統計量（単位：IU/L）

(N = 28)

| | Before | Cycle 1* | Cycle 2* | Cycle 3* | Cycle 4* | Cycle 5* | Cycle 6* | Cycle 7* | Cycle 8* | Cycle 9* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 28 | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | 37.82 | 164.93 | 232.09 | 221.83 | 164.07 | 175.40 | 217.00 | 204.25 | 158.67 | 181.75 |
| S.D. | 36.56 | 210.55 | 282.89 | 220.22 | 135.61 | 149.78 | 215.42 | 236.66 | 172.34 | 155.73 |
| Median | 25.00 | 110.50 | 125.50 | 122.00 | 113.00 | 121.50 | 154.00 | 82.00 | 93.50 | 157.00 |
| Range[Min , Max] | [11.0 , 189.0] | [20.0 , 1108.0] | [29.0 , 1259.0] | [26.0 , 757.0] | [25.0 , 440.0] | [22.0 , 388.0] | [22.0 , 641.0] | [24.0 , 661.0] | [28.0 , 469.0] | [25.0 , 388.0] |
| Change from Baseline | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Baseline Mean | - | 37.82 | 39.73 | 33.06 | 28.20 | 29.50 | 28.33 | 23.13 | 18.50 | 19.00 |
| Mean Change from Baseline | - | -127.11 | -192.36 | -188.78 | -135.87 | -145.90 | -188.67 | -181.13 | -140.17 | -162.75 |
| S.D. | - | 203.68 | 269.85 | 210.98 | 120.78 | 136.78 | 208.58 | 234.00 | 171.97 | 155.87 |
| Median | - | -68.50 | -80.00 | -98.50 | -100.00 | -90.50 | -132.00 | -60.00 | -70.50 | -131.00 |
| Range[Min , Max] | - | [-1081.0 , -6.0] | [-1236.0 , -13.0] | [-727.0 , -10.0] | [-370.0 , -14.0] | [-340.0 , -11.0] | [-628.0 , -10.0] | [-648.0 , -13.0] | [-456.0 , -17.0] | [-375.0 , -14.0] |
| Days to the Maximum Value† | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | - | 14.0 | 11.8 | 13.7 | 13.9 | 15.3 | 15.8 | 14.8 | 15.0 | 15.0 |
| S.D. | - | 6.5 | 3.4 | 4.7 | 3.6 | 1.3 | 1.9 | 1.2 | 0.9 | 1.4 |
| Median | - | 14.0 | 11.0 | 14.0 | 15.0 | 15.0 | 16.0 | 15.0 | 15.0 | 14.5 |
| Range[Min , Max] | - | [6 , 32] | [7 , 17] | [2 , 28] | [3 , 17] | [14 , 17] | [14 , 19] | [13 , 17] | [14 , 16] | [14 , 17] |
| CTCAE Grade | | | | | | | | | | |
| 0 | 22(78.6) | 8(28.6) | 2(9.1) | 4(22.2) | 4(26.7) | 2(20.0) | 2(22.2) | 3(37.5) | 3(50.0) | 1(25.0) |
| 1 | 5(17.9) | 6(21.4) | 10(45.5) | 6(33.3) | 5(33.3) | 4(40.0) | 3(33.3) | 2(25.0) | 1(16.7) | 1(25.0) |
| 2 | 1(3.6) | 10(35.7) | 3(13.6) | 2(11.1) | 2(13.3) | 0(0.0) | 1(11.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) |
| 3 | 0(0.0) | 3(10.7) | 7(31.8) | 6(33.3) | 4(26.7) | 4(40.0) | 3(33.3) | 3(37.5) | 2(33.3) | 1(25.0) |
| 4 | 0(0.0) | 1(3.6) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

## 表 2.7.6.12.5.9.2-3 サイクルごとの γ-GTP 変動の要約統計量（単位：IU/L）（続き）

(N = 28)

| | Cycle 10* | Cycle 11* | Cycle 12* | Cycle 13* | Cycle 14* |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 129.00 | 21.00 | 21.00 | 23.00 | 17.00 |
| S.D. | 156.98 | - | - | - | - |
| Median | 129.00 | 21.00 | 21.00 | 23.00 | 17.00 |
| Range[Min , Max] | [18.0 , 240.0] | [21.0 , 21.0] | [21.0 , 21.0] | [23.0 , 23.0] | [17.0 , 17.0] |
| | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Baseline Mean | 16.50 | 11.00 | 11.00 | 11.00 | 11.00 |
| Mean Change from Baseline | -112.50 | -10.00 | -10.00 | -12.00 | -6.00 |
| S.D. | 149.20 | - | - | - | - |
| Median | -112.50 | -10.00 | -10.00 | -12.00 | -6.00 |
| Range[Min , Max] | [-218.0 , -7.0] | [-10.0 , -10.0] | [-10.0 , -10.0] | [-12.0 , -12.0] | [-6.0 , -6.0] |
| | | | | | |
| Days to the Maximum Value† | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 15.0 | 15.0 | 14.0 | 14.0 | 18.0 |
| S.D. | 1.4 | - | - | - | - |
| Median | 15.0 | 15.0 | 14.0 | 14.0 | 18.0 |
| Range[Min , Max] | [14 , 16] | [15 , 15] | [14 , 14] | [14 , 14] | [18 , 18] |
| | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | |
| 0 | 1(50.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 1 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 2 | 1(50.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 3 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 4 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.4.2.1.2-3

## 表 2.7.6.12.5.9.2-4 サイクルごとの ALP 変動の要約統計量（単位：IU/L）

(N = 28)

| | Before | Cycle 1* | Cycle 2* | Cycle 3* | Cycle 4* | Cycle 5* | Cycle 6* | Cycle 7* | Cycle 8* | Cycle 9* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 28 | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | 305.6 | 413.2 | 436.8 | 482.8 | 459.7 | 426.5 | 460.1 | 422.3 | 361.7 | 427.3 |
| S.D. | 92.0 | 181.8 | 203.4 | 305.3 | 271.0 | 141.6 | 245.6 | 178.8 | 95.0 | 77.6 |
| Median | 280.0 | 365.5 | 373.5 | 390.5 | 364.0 | 389.0 | 344.0 | 354.0 | 372.0 | 446.0 |
| Range[Min , Max] | [107 , 493] | [157 , 972] | [164 , 1146] | [183 , 1333] | [212 , 1214] | [271 , 782] | [264 , 1042] | [248 , 758] | [217 , 507] | [323 , 494] |
| | | | | | | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Baseline Mean | - | 305.6 | 305.5 | 306.3 | 313.8 | 320.8 | 309.1 | 316.3 | 299.7 | 285.5 |
| Mean Change from Baseline | - | -107.6 | -131.2 | -176.4 | -145.9 | -105.7 | -151.0 | -106.0 | -62.0 | -141.8 |
| S.D. | - | 164.2 | 201.9 | 309.8 | 253.4 | 165.0 | 254.1 | 195.3 | 106.9 | 92.9 |
| Median | - | -53.5 | -75.5 | -61.0 | -61.0 | -84.5 | -72.0 | -39.5 | -75.0 | -133.0 |
| Range[Min , Max] | - | [-728 , 83] | [-867 , 124] | [-1079 , 55] | [-780 , 59] | [-530 , 82] | [-733 , 90] | [-449 , 109] | [-194 , 65] | [-259 , -42] |
| | | | | | | | | | | |
| Days to the Maximum Value† | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | - | 21.6 | 20.0 | 20.2 | 19.2 | 21.6 | 22.4 | 21.5 | 22.8 | 25.8 |
| S.D. | - | 6.9 | 8.4 | 9.2 | 9.6 | 9.4 | 6.0 | 7.5 | 7.0 | 7.9 |
| Median | - | 21.5 | 20.5 | 16.0 | 19.0 | 16.5 | 23.0 | 21.0 | 25.0 | 29.0 |
| Range[Min , Max] | - | [6 , 37] | [2 , 35] | [2 , 35] | [2 , 36] | [14 , 39] | [14 , 29] | [13 , 30] | [14 , 30] | [14 , 31] |
| | | | | | | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | | | | | | |
| 0 | 20(71.4) | 12(42.9) | 9(40.9) | 6(33.3) | 6(40.0) | 3(30.0) | 4(44.4) | 4(50.0) | 2(33.3) | 1(25.0) |
| 1 | 8(28.6) | 15(53.6) | 12(54.5) | 9(50.0) | 7(46.7) | 7(70.0) | 4(44.4) | 4(50.0) | 4(66.7) | 3(75.0) |
| 2 | 0(0.0) | 1(3.6) | 1(4.5) | 3(16.7) | 2(13.3) | 0(0.0) | 1(11.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

## 表 2.7.6.12.5.9.2-4 サイクルごとの ALP 変動の要約統計量（単位：IU/L）（続き）

(N = 28)

| | Cycle 10* | Cycle 11* | Cycle 12* | Cycle 13* | Cycle 14* |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 402.5 | 384.0 | 377.0 | 357.0 | 347.0 |
| S.D. | 12.0 | - | - | - | - |
| Median | 402.5 | 384.0 | 377.0 | 357.0 | 347.0 |
| Range[Min , Max] | [394 , 411] | [384 , 384] | [377 , 377] | [357 , 357] | [347 , 347] |
| | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Baseline Mean | 297.0 | 313.0 | 313.0 | 313.0 | 313.0 |
| Mean Change from Baseline | -105.5 | -71.0 | -64.0 | -44.0 | -34.0 |
| S.D. | 34.6 | - | - | - | - |
| Median | -105.5 | -71.0 | -64.0 | -44.0 | -34.0 |
| Range[Min , Max] | [-130 , -81] | [-71 , -71] | [-64 , -64] | [-44 , -44] | [-34 , -34] |
| | | | | | |
| Days to the Maximum Value† | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 22.0 | 29.0 | 32.0 | 24.0 | 35.0 |
| S.D. | 8.5 | - | - | - | - |
| Median | 22.0 | 29.0 | 32.0 | 24.0 | 35.0 |
| Range[Min , Max] | [16 , 28] | [29 , 29] | [32 , 32] | [24 , 24] | [35 , 35] |
| | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | |
| 0 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 1 | 2(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 2 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.4.2.1.2-4

## 表 2.7.6.12.5.9.2-5 サイクルごとの総ビリルビン変動の要約統計量（単位：mg/dL）

(N = 28)

| | Before | Cycle 1* | Cycle 2* | Cycle 3* | Cycle 4* | Cycle 5* | Cycle 6* | Cycle 7* | Cycle 8* | Cycle 9* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 28 | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | 0.561 | 0.807 | 0.855 | 0.650 | 0.793 | 0.570 | 0.589 | 0.625 | 0.667 | 0.775 |
| S.D. | 0.185 | 0.310 | 0.713 | 0.186 | 0.527 | 0.149 | 0.117 | 0.271 | 0.175 | 0.263 |
| Median | 0.550 | 0.800 | 0.600 | 0.650 | 0.700 | 0.550 | 0.600 | 0.600 | 0.650 | 0.800 |
| Range[Min , Max] | [0.20 , 1.10] | [0.20 , 1.60] | [0.40 , 3.60] | [0.30 , 1.00] | [0.40 , 2.60] | [0.40 , 0.90] | [0.40 , 0.80] | [0.30 , 1.20] | [0.40 , 0.90] | [0.50 , 1.00] |
| | | | | | | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Baseline Mean | - | 0.561 | 0.586 | 0.583 | 0.607 | 0.640 | 0.644 | 0.625 | 0.500 | 0.550 |
| Mean Change from Baseline | - | -0.246 | -0.268 | -0.067 | -0.187 | 0.070 | 0.056 | 0.000 | -0.167 | -0.225 |
| S.D. | - | 0.328 | 0.694 | 0.214 | 0.513 | 0.275 | 0.240 | 0.338 | 0.163 | 0.395 |
| Median | - | -0.300 | -0.100 | -0.100 | -0.100 | 0.050 | 0.100 | 0.050 | -0.150 | -0.150 |
| Range[Min , Max] | - | [-1.10 , 0.30] | [-2.90 , 0.60] | [-0.30 , 0.50] | [-1.90 , 0.30] | [-0.30 , 0.60] | [-0.20 , 0.50] | [-0.60 , 0.50] | [-0.40 , 0.00] | [-0.70 , 0.10] |
| | | | | | | | | | | |
| Days to the Maximum Value† | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | - | 8.8 | 7.8 | 15.4 | 16.0 | 15.1 | 14.2 | 12.6 | 16.8 | 18.0 |
| S.D. | - | 6.4 | 4.0 | 10.1 | 10.7 | 11.9 | 10.3 | 13.9 | 9.9 | 13.1 |
| Median | - | 8.0 | 7.5 | 15.0 | 14.0 | 17.0 | 14.0 | 8.0 | 14.5 | 17.0 |
| Range[Min , Max] | - | [3 , 33] | [2 , 17] | [2 , 31] | [2 , 31] | [2 , 36] | [2 , 30] | [2 , 42] | [2 , 28] | [3 , 35] |
| | | | | | | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | | | | | | |
| 0 | 28(100.0) | 25(89.3) | 19(86.4) | 18(100.0) | 14(93.3) | 10(100.0) | 9(100.0) | 8(100.0) | 6(100.0) | 3(75.0) |
| 1 | 0(0.0) | 2(7.1) | 1(4.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) |
| 2 | 0(0.0) | 1(3.6) | 2(9.1) | 0(0.0) | 1(6.7) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

## 表 2.7.6.12.5.9.2-5 サイクルごとの総ビリルビン変動の要約統計量（単位：mg/dL）（続き）

(N = 28)

| | Cycle 10* | Cycle 11* | Cycle 12* | Cycle 13* | Cycle 14* |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 0.450 | 0.600 | 0.600 | 0.800 | 1.100 |
| S.D. | 0.071 | - | - | - | - |
| Median | 0.450 | 0.600 | 0.600 | 0.800 | 1.100 |
| Range[Min , Max] | [0.40 , 0.50] | [0.60 , 0.60] | [0.60 , 0.60] | [0.80 , 0.80] | [1.10 , 1.10] |
| | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Baseline Mean | 0.650 | 0.700 | 0.700 | 0.700 | 0.700 |
| Mean Change from Baseline | 0.200 | 0.100 | 0.100 | -0.100 | -0.400 |
| S.D. | 0.000 | - | - | - | - |
| Median | 0.200 | 0.100 | 0.100 | -0.100 | -0.400 |
| Range[Min , Max] | [0.20 , 0.20] | [0.10 , 0.10] | [0.10 , 0.10] | [-0.10 , -0.10] | [-0.40 , -0.40] |
| | | | | | |
| Days to the Maximum Value† | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 9.5 | 4.0 | 3.0 | 31.0 | 18.0 |
| S.D. | 9.2 | - | - | - | - |
| Median | 9.5 | 4.0 | 3.0 | 31.0 | 18.0 |
| Range[Min , Max] | [3 , 16] | [4 , 4] | [3 , 3] | [31 , 31] | [18 , 18] |
| | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | |
| 0 | 2(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 1 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 2 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.4.2.1.2-5

## 表 2.7.6.12.5.9.2-6 サイクルごとの CPK 変動の要約統計量（単位：IU/L）

(N = 28)

| | Before | Cycle 1* | Cycle 2* | Cycle 3* | Cycle 4* | Cycle 5* | Cycle 6* | Cycle 7* | Cycle 8* | Cycle 9* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 28 | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | 80.24 | 74.13 | 111.10 | 115.75 | 135.02 | 183.99 | 151.97 | 211.05 | 211.70 | 197.18 |
| S.D. | 47.25 | 33.59 | 79.28 | 81.89 | 114.59 | 74.84 | 76.75 | 165.27 | 252.20 | 154.07 |
| Median | 69.00 | 66.50 | 88.70 | 86.50 | 109.00 | 182.00 | 129.00 | 135.00 | 110.00 | 149.70 |
| Range[Min , Max] | [28.0 , 200.0] | [21.0 , 157.0] | [60.0 , 433.0] | [46.0 , 392.0] | [37.0 , 484.0] | [77.0 , 323.0] | [72.0 , 270.0] | [92.0 , 542.0] | [85.0 , 725.3] | [77.0 , 412.3] |
| | | | | | | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Baseline Mean | - | 80.24 | 91.89 | 94.87 | 98.17 | 100.86 | 103.96 | 104.68 | 80.07 | 83.85 |
| Mean Change from Baseline | - | 6.10 | -19.21 | -20.88 | -36.85 | -83.13 | -48.01 | -106.38 | -131.63 | -113.33 |
| S.D. | - | 41.26 | 72.26 | 85.82 | 111.88 | 94.03 | 97.35 | 177.08 | 270.23 | 174.61 |
| Median | - | 1.00 | -9.00 | -7.50 | -21.00 | -107.50 | -51.00 | -62.50 | -31.00 | -47.45 |
| Range[Min , Max] | - | [-104.0 , 139.0] | [-250.0 , 140.0] | [-283.0 , 130.0] | [-375.0 , 134.0] | [-171.0 , 123.0] | [-191.0 , 128.0] | [-472.0 , 108.0] | [-680.4 , 14.6] | [-367.4 , 9.0] |
| | | | | | | | | | | |
| Days to the Maximum Value† | | | | | | | | | | |
| N | - | 28 | 22 | 18 | 15 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 |
| Mean | - | 18.0 | 23.5 | 20.7 | 22.5 | 25.3 | 24.0 | 26.3 | 20.5 | 27.0 |
| S.D. | - | 7.3 | 7.6 | 6.1 | 6.7 | 8.0 | 5.7 | 6.5 | 11.8 | 7.4 |
| Median | - | 20.5 | 22.0 | 21.5 | 27.0 | 24.5 | 23.0 | 28.0 | 20.0 | 28.0 |
| Range[Min , Max] | - | [2 , 29] | [9 , 37] | [13 , 34] | [10 , 29] | [14 , 39] | [16 , 33] | [15 , 36] | [2 , 35] | [17 , 35] |
| | | | | | | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | | | | | | |
| 0 | 27(96.4) | 28(100.0) | 21(95.5) | 17(94.4) | 14(93.3) | 7(70.0) | 7(77.8) | 6(75.0) | 5(83.3) | 2(50.0) |
| 1 | 1(3.6) | 0(0.0) | 1(4.5) | 1(5.6) | 1(6.7) | 3(30.0) | 2(22.2) | 2(25.0) | 0(0.0) | 2(50.0) |
| 2 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(16.7) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

## 表 2.7.6.12.5.9.2-6 サイクルごとの CPK 変動の要約統計量（単位：IU/L）（続き）

(N = 28)

| | Cycle 10* | Cycle 11* | Cycle 12* | Cycle 13* | Cycle 14* |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 105.65 | 158.40 | 123.50 | 148.00 | 128.80 |
| S.D. | 30.90 | - | - | - | - |
| Median | 105.65 | 158.40 | 123.50 | 148.00 | 128.80 |
| Range[Min , Max] | [83.8 , 127.5] | [158.4 , 158.4] | [123.5 , 123.5] | [148.0 , 148.0] | [128.8 , 128.8] |
| | | | | | |
| Change from Baseline | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Baseline Mean | 80.70 | 116.50 | 116.50 | 116.50 | 116.50 |
| Mean Change from Baseline | -24.95 | -41.90 | -7.00 | -31.50 | -12.30 |
| S.D. | 81.53 | - | - | - | - |
| Median | -24.95 | -41.90 | -7.00 | -31.50 | -12.30 |
| Range[Min , Max] | [-82.6 , 32.7] | [-41.9 , -41.9] | [-7.0 , -7.0] | [-31.5 , -31.5] | [-12.3 , -12.3] |
| | | | | | |
| Days to the Maximum Value† | | | | | |
| N | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean | 30.5 | 29.0 | 32.0 | 38.0 | 35.0 |
| S.D. | 3.5 | - | - | - | - |
| Median | 30.5 | 29.0 | 32.0 | 38.0 | 35.0 |
| Range[Min , Max] | [28 , 33] | [29 , 29] | [32 , 32] | [38 , 38] | [35 , 35] |
| | | | | | |
| CTCAE Grade | | | | | |
| 0 | 2(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) | 1(100.0) |
| 1 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 2 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 12.4.2.1.2-6

### 2.7.6.12.5.10 バイタルサイン及び心電図

本試験では，治験責任医師は臨床的に問題があると判断したバイタルサイン及び心電図異常を有害事象として報告した．

バイタルサインでは，体重，血圧，体温ともに特に注目すべき変動は認めなかった．

心電図では，本剤投与例（28 名）で有害事象として報告されたのは，心電図 QT 延長 1 名であった．当該患者（症例番号：ET40-02）は，本剤サイクル 3 投与後にグレード 1 の心電図 QT 延長を発現したが，心電図 QT 延長に伴う不整脈等の心血管関連の有害事象はなく，治験責任医師は原疾患によるものと判断し，本剤との因果関係を否定した．

### 2.7.6.12.6 結論

有効性の検討では，RECIST による PFS，奏効率及び病態制御率において，10045030 試験と同様の結果であった．OS は 10045030 試験より短い傾向であった．この理由として，本試験の登録患者は，10045030 試験の ET-743 投与群と比べ治療開始時期が遅いことから病勢進行による原疾患悪化のため本剤の治療効果を十分に得られなかった可能性がある．したがって，早期に本剤を投与することが延命の点からも望ましいと考えた．ただし，個々の患者の登録からデータカットオフの期間が短く十分に転帰を確認できていない患者が多いため，本剤の生存期間への寄与は引き続き検討する必要がある．

安全性の検討では，本剤の投与中に骨髄抑制や肝機能検査値異常を主とした重症度の高い有害事象を認めたが，これらはおおむね可逆的であり，継続投与による蓄積毒性はなかった．また治療関連死を認めず，多くの有害事象は適切な処置により対処が可能であったことより，本剤 1.2 $mg/m^2$ の 3 週間ごと 24 時間投与法の安全性は十分忍容できると考えた．

本試験の成績及び国内での STS 患者の治療環境を鑑み，本剤は前治療歴を有する染色体転座が報告されている組織型の STS 患者に対して新たな治療選択肢となる有用な治療法であると考えた．

## 2.7.6.13　ET-B-005-98（STS）試験

### 2.7.6.13.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 表題 | 成人の進行性悪性軟部腫瘍（消化管間質腫瘍を除く）患者を対象としたトラベクテジンの第 II 相試験 |
| 実施国 | フランス，英国，オランダ，ベルギー |
| 実施期間 | 最初の患者の組入れ／投与日：1999 年 3 月 10 日／[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>最後の患者の組入れ／投与日：2000 年 11 月 15 日／[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>最終点滴投与：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>終了日（最終追跡調査）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 公表文献 | Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II Study of ET-743 in Advanced Soft Tissue Sarcomas: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC STBSG) Trial. J Clin Oncol. 2005;23:576-584. |
| 開発段階 | 第 II 相 |
| 目的 | 主目的：進行性悪性軟部腫瘍（STS）［消化管間質腫瘍（GIST）を除く］患者を対象として 3 週間ごと 24 時間静脈内投与したトラベクテジン（以下，本剤）の抗腫瘍効果を評価すること．奏効期間は腫瘍縮小効果が認められた患者について評価した．<br>副次目的：進行性 STS 患者における本剤の急性副作用の特性を確認すること．C 群では，Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）規準による治療効果も副次評価項目として評価した． |
| 試験方法 | GIST を除く STS 患者を対象とした本剤の有効性及び安全性を評価する非ランダム化オープン，多施設，第 II 相試験．<br>最初の 47 名を登録して治験薬の有効性が認められた後，European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の医師が，奏効率を最初のコホートと同様の World Health Organization （WHO）規準と更に RECIST 規準により評価する追加患者コホートを採用するよう提案した．これら 2 つの患者コホートは本報告においてそれぞれ「A 群」及び「C 群」とする． |
| 患者数 | 計画時：Simon 1 標本 2 段階法を用いた．最低 28 名（第 1 段階）及び最大 44 名を A 群又は C 群に組み入れることとした．最初の 28 名で治療効果が 2 名以上に認められた場合，本試験は引き続き第 2 段階へ移行するものとする．<br>解析時：104 名を試験群（A 群及び C 群）に組み入れたが，最終的に 99 名が投与を受け，安全性解析及び有効性解析の対象となった． |
| 選択基準 | 1. STS であることが組織学的に診断されている．対象の組織型は悪性線維性組織球腫，脂肪肉腫，横紋筋肉腫，滑膜肉腫，悪性傍神経節腫，線維肉腫，GIST を除く平滑筋肉腫，血管周囲細胞腫を含む血管肉腫，神経原性肉腫，分類不能肉腫，子宮の混合性中胚葉腫瘍を含むその他の肉腫．対象とならない組織型は GIST，悪性中皮腫，軟骨肉腫，神経芽細胞腫，骨肉腫，ユーイング肉腫及び胎児性横紋筋肉腫．<br>2. 治療前 6 週間以内に疾患進行が確認された測定可能病変（骨病変及び胸水は測定可能とみなさない）を有する．測定可能性に関する具体的な最低基準は，径 2.0 cm 以上の |

| | |
|---|---|
| | 肺転移巣，径 2.5 cm 以上の表在リンパ節，径 2.5 cm 以上の皮膚及び皮下転移巣，コンピュータ断層撮影（CT）で測定した径 2.5 cm 以上の縦隔及び後腹膜部のリンパ節転移巣，超音波検査又は CT で測定した径 2.5 cm 以上の肝転移巣とした．骨病変，肝腫大，リンパ浮腫，腹水及び胸水は測定できないため，孤立性腫瘍に対する治療効果パラメータとして認めない．<br>3. 単剤化学療法による前治療 1 レジメン（A 群）若しくは化学療法による前治療 1 レジメン（併用又は単剤）又は単剤による 2 レジメン（C 群）を可とする．当該化学療法は 4 週間より前に中止している．補助化学療法は，患者が補助化学療法後 6 ヶ月以内に病勢進行しない限り一次療法とみなさない．<br>4. 年齢が 18 歳以上．<br>5. WHO performance status（PS）<2.<br>6. 好中球数≧$2\times10^9$/L 及び血小板数≧$100\times10^9$/L.<br>7. 血清クレアチニン≦120 μmol/L 又は算出クレアチニンクリアランス（Cockroft 式）≧60 mL/min．総ビリルビン≦基準値上限（ULN），アルブミン≧25 g/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）<ULN の 1.5 倍（肝転移がない場合）又は ULN の 2.5 倍（肝転移による場合）．アルカリホスファターゼ（ALP）≦ULN.<br>8. 妊娠可能な女性は適切な避妊法を使用している．<br>9. 中央判定のために病理検体が提供される．<br>10. 患者登録／ランダム化前に，医薬品規制調和国際会議／欧州連合（ICH/EU）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び治験実施国内／地域の規則に従ってインフォームド・コンセントを取得している．<br>11. 治験登録前に文書により同意を取得している． |
| 除外基準 | 1. 利用できる唯一の評価病変への放射線治療が行われている．<br>2. 精神病などの他の重度の疾患及び心血管疾患の既往歴．他の重大な肝疾患（活動性慢性肝炎，肝硬変など）を有する．<br>3. 中枢神経系の転移巣の症状があるか転移巣が確認されている．<br>4. 二次原発悪性腫瘍の既往又は併発（十分治療した子宮頸部上皮内癌，基底細胞癌を除く）を有する．<br>5. 追跡調査のために定期的に来院できない． |
| 用法・用量・使用薬剤 | 本剤は，1 バイアル中に 250 μg のトラベクテジンを含む無菌凍結乾燥製剤であった．<br>本剤は，中心静脈ラインで 1.5 mg/m$^2$ を 3 週ごとに 24 時間持続静注した．なお，総量を生理食塩水 500 mL で希釈した．<br>ロット番号：21785，47429，47430，00A10，00F15，00I22，00J18. |
| 治療期間 | 患者は 2 サイクルごとに評価された．疾患進行，患者の拒否及び今後の治療を不可能にする過度の毒性を認めた場合には治療を中止した． |
| 評価基準 | 有効性：<br>治療効果の解析は全投与例を対象とした［intent-to-treat（ITT）解析］．腫瘍検査は CT，X 線検査及び臨床評価により実施した．A 群及び C 群で，治療効果は WHO 規準を用いて評価した．C 群では，治療効果，奏効期間及び疾患増悪も可能な限り副次評価項目として |

| | |
|---|---|
| | RECIST 規準により評価した．本報告書では WHO 規準による情報のみを報告し，EORTC が RECIST による結果を別途に解析する．<br>安全性：<br>治療を開始した全患者を全般的な毒性解析の対象とした．毒性は National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）第 2 版（1998 年 3 月）を用いて評価した．<br>薬物動態：本剤の薬物動態評価は母集団解析法を用いて行った． |
| 解析方法 | 統計学的考慮事項：<br>本試験の目的は，進行性 STS を対象とした本剤の検討を継続する必要があるかどうかを，次の基準に基づいて決定することであった．本試験の結果が試験対象集団での奏効率 20%以上を示した場合には本剤を更に検討する．しかし，本試験が試験対象集団における奏効率が少なくとも 5%であることを証明できなかった場合には，本剤は今後の試験を行わない．<br>統計手法：<br>患者特性・疾患特性，安全性及び腫瘍縮小効果には記述統計値を用いた．時間に関連した有効性パラメータの算出には Kaplan-Meier 法を用いた．奏効率及びその 95%信頼区間（CI）（適用可能であれば，正確な 95% CI）を全適格例に基づいて算出し，更に全投与例の ITT 解析でも算出した．血液学的副作用の発現及びグレードは，治療の第 1 サイクルと全治療期間に分けて報告した．通常，非血液学的副作用の発現及びグレードは全治療期間を通じて報告した．治験責任医師が薬剤との関連なしと報告した有害事象も別途報告した．有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 5.0 に従ってコーディングした． |

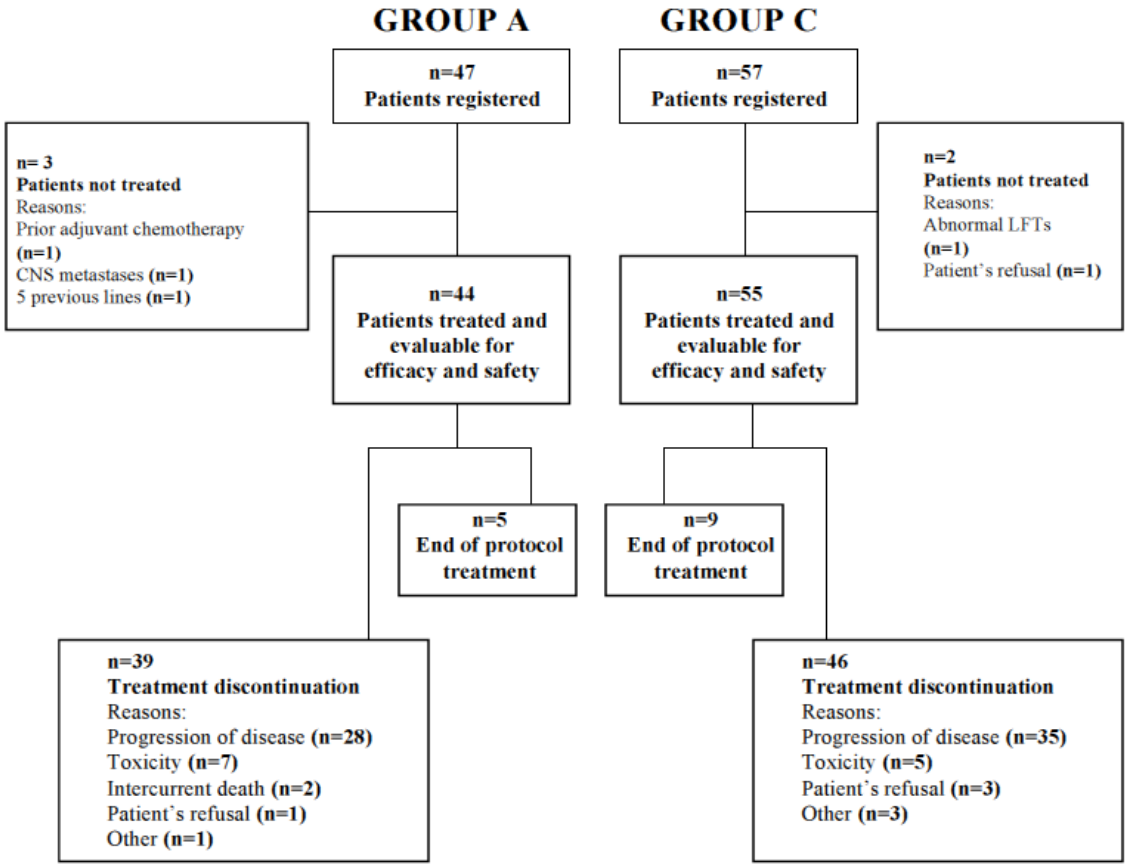
## 2.7.6.13.2　治験対象患者

### 2.7.6.13.2.1　患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.13.2.1-1 に示した．

A 群に 47 名，C 群に 57 名が登録された．本剤による治療を受け，有効性及び安全性評価の対象となった患者は，A 群で 44 名，C 群で 55 名であった．

治験を中止した患者は，A 群で 39 名，C 群で 46 名であった．主な中止理由は，疾患進行及び毒性の発現であり，それぞれ A 群 28 名（63.6%），C 群 35 名（63.6%）及び A 群 7 名（15.9%），C 群 5 名（9.1%）であった．治験責任医師の判断でプロトコールの治療を終了した患者は，A 群で 5 名，C 群で 9 名であった．




第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Figure 2

**図 2.7.6.13.2.1-1 患者の内訳**

## 2.7.6.13.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.13.2.2-1 に示した.

試験対象集団の患者背景は A 群と C 群の 2 群で同様であった．性別は，A 群で男性 20 名，女性 24 名，C 群で男性 31 名，女性 24 名であった．年齢の中央値は，A 群で 57.5 歳（範囲 : 29.0-76.0 歳），C 群で 52.0 歳（範囲 : 20.0-81.0 歳）であった．Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）PS は，A 群で PS 0 が 12 名，PS 1 が 31 名，PS 2 が 1 名，C 群で PS 0 が 23 名，PS 1 が 31 名，PS 2 が 0 名であった.

表 2.7.6.13.2.2-1　人口統計学的特性

| | Group A (n=44) | | Group C (n=55) | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| **Sex** | | | | |
| Male | 20 | 45.5 | 31 | 56.4 |
| Female | 24 | 54.5 | 24 | 43.6 |
| **ECOG Performance Status*** | | | | |
| 0 | 12 | 27.3 | 23 | 42.6 |
| 1 | 31 | 70.5 | 31 | 57.4 |
| 2 | 1 | 2.3 | . | . |
| **Age (years)** | | | | |
| Median | 57.5 | . | 52.0 | . |
| Range | 29.0-76.0 | . | 20.0-81.0 | . |
| **Body Mass Index** | | | | |
| Median | 24.4 | . | 24.1 | . |
| Range | 16.5-35.8 | . | 16.1-38.9 | . |
| **Height (cm)** | | | | |
| Median | 169 | . | 171 | . |
| Range | 150-188 | . | 150-190 | . |
| **Weight (kg)** | | | | |
| Median | 69 | . | 72 | . |
| Range | 46-100 | . | 48-115 | . |
| **Body surface area ($m^2$)** | | | | |
| Median | 1.8 | . | 1.8 | . |
| Range | 1.5-2.1 | . | 1.4-2.2 | . |

* Performance status (PS) values shown correspond to baseline values at cycle 1. Group A: patient #36 showed PS=1 in the registration form, but PS=2 at baseline of cycle 1. Group C: patient #104 had PS=0 in the registration form, but PS was not noted at baseline of cycle 1. Therefore, they were allowed to start treatment.

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 12

STS の組織型及び原発部位を表 2.7.6.11.2.2-2　に示した.

A 群の患者の組織型は，平滑筋肉腫（52.3%）で半数を占めたが，C 群の患者では，平滑筋肉腫（30.9%）及び滑膜肉腫（21.8%）が多かった．最も多くみられた原発部位は子宮，大腿部，後腹膜及び腹部臓器であった.

表 2.7.6.13.2.2-2　悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位

| | Group A (n=44) | | Group C (n=55) | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| **Histology** | | | | |
| Leiomyosarcoma | 23 | 52.3 | 17 | 30.9 |
| Synovial sarcoma | 4 | 9.1 | 12 | 21.8 |
| Liposarcoma | 2 | 4.5 | 7 | 12.7 |
| Malignant fibrous histiocytoma | 3 | 6.8 | 3 | 5.5 |
| Miscellaneous * | 3 | 6.8 | 3 | 5.5 |
| Rhabdomyosarcoma | 3 | 6.8 | . | . |
| Neurogenic sarcoma | . | . | 3 | 5.5 |
| Fibrosarcoma | . | . | 2 | 3.6 |
| Angiosarcoma (including hemangiopericytoma) | 1 | 2.3 | . | . |
| Unclassified sarcoma | 5 | 11.4 | 8 | 14.5 |
| **Primary tumor location** | | | | |
| Uterus | 10 | 22.7 | 8 | 14.5 |
| Thigh | 8 | 18.2 | 9 | 16.4 |
| Retroperitoneal | 9 | 20.5 | 7 | 12.7 |
| Visceral intra-abdominal | 5 | 11.4 | 5 | 9.1 |
| Other front trunk localization | 2 | 4.5 | 6 | 10.9 |
| Lower leg | 1 | 2.3 | 4 | 7.3 |
| Knee | 1 | 2.3 | 3 | 5.5 |
| Face | 2 | 4.5 | 1 | 1.8 |
| Groin | 1 | 2.3 | 2 | 3.6 |
| Buttock | . | . | 3 | 5.5 |
| Shoulder | 1 | 2.3 | 1 | 1.8 |
| Back trunk | 1 | 2.3 | 1 | 1.8 |
| Lower arm | 2 | 4.5 | . | . |
| Foot | . | . | 2 | 3.6 |
| Upper arm | 1 | 2.3 | . | . |
| Neck | . | . | 1 | 1.8 |
| Breast | . | . | 1 | 1.8 |
| Unknown | . | . | 1** | 1.8 |

*, including mixed mesodermal tumor of the uterus.
**, patient #71.

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 13

病変部位を表 2.7.6.11.2.2-3　に示した.

患者 1 名あたりの病変部位数の中央値は，A 群で 1 ヶ所（範囲 1～4 ヶ所），C 群で 2 ヶ所（範囲 0～4 ヶ所）であった．ベースライン時に 3 ヶ所以上に病変を認めた患者数は，A 群で 10 名，C 群で 16 名であった. 両群ともに最も多く報告された病変部位は肺, 軟部組織, 肝及び骨であった. 巨大病変を有していた患者数は，A 群で 17 名，C 群で 18 名であった.

表 2.7.6.13.2.2-3　病変部位

| | Group A (n=44) | | Group C (n=55) | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| **No. of metastatic disease sites** | | | | |
| Median | 1 | | 2 | |
| Range | 1-4 | | 0-4 | |
| Patients | | | | |
| 0 sites | . | . | 1* | 1.8 |
| 1 site | 23 | 52.3 | 22 | 40.0 |
| 2 sites | 11 | 25.0 | 16 | 29.1 |
| > 2 sites | 10 | 22.7 | 16 | 29.1 |
| **Sites of disease at baseline** | | | | |
| Lung | 33 | 75.0 | 37 | 67.3 |
| Soft tissue | 21 | 47.7 | 22 | 40.0 |
| Liver | 5 | 11.4 | 11 | 20.0 |
| Bone | 5 | 11.4 | 9 | 16.4 |
| Lymph nodes | 4 | 9.1 | 7 | 12.7 |
| Retroperitoneum | 4 | 9.1 | 4 | 7.3 |
| Pleura | 3 | 6.8 | 4 | 7.3 |
| Uterus | . | . | 3 | 5.5 |
| Skin | 1 | 2.3 | 1 | 1.8 |
| Other** | . | . | 4 | 7.3 |
| **Bulky disease*** ** | | | | |
| Yes | 17 | 38.6 | 18 | 32.7 |
| No | 27 | 61.4 | 36 | 65.5 |
| Unknown | . | . | 1 | 1.8 |

* Patient #106 (Group C) had not lesions reported at baseline.
**Breast, gastrointestinal soft tissue, and kidney.
*** >10 cm in unidimensional lesions, >10 cm in any dimension, or 50 $cm^2$ in the product of both dimensions in bidimensional lesions.

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 14

前治療を表 2.7.6.11.2.2-4　に示した.

大部分の患者には手術歴があり（A 群 97.7%，C 群 98.1%），患者の約半数が放射線治療を受けていた（A 群 47.7%，C 群 46.3%）. すべての患者が，化学療法の前治療を受けており，大部分の患者が進行癌に対して使用していた. 化学療法による前治療の中央値は A 群と C 群の両群とも 1 レジメン（範囲：A 群 1-2 レジメン，C 群 1-2 レジメン）であったが，前治療の化学療法剤数の中央値は A 群で 1 剤（範囲：1-3 剤），C 群で 2 剤（範囲：1-4 剤）であった. 前治療として 2 剤を超える化学療法を受けていた患者数は，A 群で 5 名（11.4 %），C 群で 13 名（24.1 %）であった. 大部分の患者はアントラサイクリン系薬剤（A 群 93.2%及び C 群 92.6%）の投与歴があった. また，アントラサイクリン系薬剤とイホスファミドの併用投与を受けていた患者は，A 群で 11 名（25.0%），C 群で 34 名（63.0%）であった.

表 2.7.6.13.2.2-4　前治療

| | Group A (n=44) | | Group C (n=54)* | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| **Radiotherapy** | 21 | 47.7 | 25 | 46.3 |
| **Surgery** | 43 | 97.7 | 53 | 98.1 |
| **CHT** | 44 | 100.0 | 54 | 100.0 |
| Advanced | 37 | 84.1 | 47 | 87.0 |
| Adjuvant | 2 | 4.5 | 4 | 7.4 |
| Both | 5 | 11.4 | 3 | 5.6 |
| **No. of CHT lines** | | | | |
| Median | 1 | . | 1 | . |
| Range | 1-2 | . | 1-2 | . |
| 1 | 31 | 70.5 | 40 | 74.1 |
| 2 | 13 | 29.5 | 14 | 25.9 |
| **No. of CHT agents** | | | | |
| Median | 1 | . | 2 | . |
| Range | 1-3 | . | 1-4 | . |
| 1 | 28 | 63.6 | 19 | 35.2 |
| 2 | 11 | 25.0 | 22 | 40.7 |
| > 2 | 5 | 11.4 | 13 | 24.1 |
| **Prior CHT agents** | | | | |
| Anthracyclines | 41 | 93.2 | 50 | 92.6 |
| DTIC | 1 | 2.3 | 6 | 11.1 |
| Ifosfamide | 14 | 31.8 | 38 | 70.4 |
| Anthracycline + ifosfamide +/- other | 11 | 25.0 | 34 | 63.0 |
| **Time from diagnosis to ET-743 treatment (months)** | | | | |
| Median | 18.9 | . | 19.3 | . |
| Range | 3.4-76.7 | . | 2.9-276.3 | . |
| < 12 months | 11 | 25.0 | 20 | 36.4 |
| 12-24 months | 14 | 31.8 | 13 | 23.6 |
| ≥ 24 months | 19 | 43.2 | 22 | 40.0 |
| **Time from start of last CHT to ET-743 treatment (months)** | | | | |
| Median | 5.9 | . | 5.9 | . |
| Range | 1.0-27.6 | . | 1.6-55.8 | . |
| **Time from last dose of previous CHT to ET-743 (months)** | | | | |
| Median | 3.1 | . | 3.1 | . |
| Range | 0.8-25.8 | . | 0.8-52.1 | . |

CHT, chemotherapy; DTIC, dacarbazine.
*Patient 113 (Group C) was not included in the peer review of previous therapy.

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 15

## 2.7.6.13.3　治験薬の投与状況

患者ごとの投与サイクル数を表 2.7.6.13.3-1 に示した.

5 サイクル以上投与を継続した患者数は，A 群で 14 名（31.8%），C 群で 22 名（40.0%）であった.

表 2.7.6.13.3-1　患者ごとの投与サイクル数

| Number of cycles | Group | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Group A (n=44) | | Group C (n=55) | |
| | n | % | n | % |
| 1 | 8 | 18.2 | 13 | 23.6 |
| 2 | 12 | 27.3 | 12 | 21.8 |
| 3 | 2 | 4.5 | 3 | 5.5 |
| 4 | 8 | 18.2 | 5 | 9.1 |
| 5 | 1 | 2.3 | 5 | 9.1 |
| >6 | 13 | 29.5 | 17 | 30.9 |
| Total | 44 | 100.0 | 55 | 100.0 |

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 28

Dose intensity を表 2.7.6.13.3-2 に示した.

治療サイクルの中央値は A 群で 3.5 サイクル（範囲 1-15 サイクル），C 群で 3 サイクル（範囲 1-18 サイクル）であった．Dose intensity の中央値は，A 群で 493.1 μg/ $m^2$/week（範囲：298.1-508.8 μg/$m^2$/week），C 群で 431.1 μg/$m^2$/week（範囲：215.0-508.4 μg/ $m^2$/week），Relative dose intensity の中央値は，A 群で 98.6%，C 群で 86.2%であった.

表 2.7.6.13.3-2　Dose intensity

| | Median | Min | Max | Mean | SDev |
|---|---|---|---|---|---|
| **Group A** | | | | | |
| No. of cycles | 3.5 | 1.0 | 15.0 | 4.0 | 3.0 |
| Dose intensity (μg/m²/week) | 493.1 | 298.1 | 508.8 | 454.7 | 65.4 |
| Total dose (μg/m²) | 5100.0 | 1497.2 | 18594.3 | 5738.4 | 4066.8 |
| Relative dose intensity (%) | 98.6 | 59.6 | 101.8 | 90.9 | 13.1 |
| **Group C** | | | | | |
| No. of cycles | 3.0 | 1.0 | 18.0 | 4.3 | 3.6 |
| Dose intensity (μg/m²/week) | 431.1 | 215.0 | 508.4 | 416.8 | 80.9 |
| Total dose (μg/m²) | 4500.0 | 1485.8 | 22502.9 | 5901.6 | 4872.2 |
| Relative dose intensity (%) | 86.2 | 43.0 | 101.7 | 83.4 | 16.2 |

SDev, standard deviation.

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 29

治験薬の減量状況を表 2.7.6.13.3-3 に示した.

減量投与した患者数は，A 群で 9 名（25.0%），C 群で 19 名（45.2%）であった.

表 2.7.6.13.3-3　治験薬の減量状況

| | Group A | | Group C | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| **Cycles*** | 132 | 100.0 | 179 | 100.0 |
| **Cycles with dose reductions** | 10 | 7.6 | 24 | 13.4 |
| **No. of patients with dose reductions** | | | | |
| 0 | 27 | 72.2 | 23 | 54.8 |
| 1 | 8 | 22.2 | 14 | 33.3 |
| 2 | 1 | 5.6 | 5 | 11.9 |
| Total | 36 | 100.0 | 42 | 100.0 |

* Excluding first cycle. Eight patients in Group A and 13 patients in Group C received only one cycle.

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 34

次サイクルの投与延期状況を表 2.7.6.13.3-4 に示した.

次サイクルを 3 回以上延期した患者数は，A 群で 8 名（22.2%），C 群で 22 名（52.4%）であった.

表 2.7.6.13.3-4　次サイクルの投与延期状況

| Number of cycles | Group | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Group A | | Group C | |
| | n | % | n | % |
| **0** | 20 | 55.6 | 8 | 19.0 |
| **1** | 3 | 8.3 | 8 | 19.0 |
| **2** | 5 | 13.9 | 4 | 9.5 |
| **>2** | 8 | 22.2 | 22 | 52.4 |
| **Total** | 36 | 100.0 | 42 | 100.0 |

Eight patients in Group A and 13 patients in Group C received only one cycle.

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 30

## 2.7.6.13.4　有効性の評価

### 2.7.6.13.4.1　独立画像評価機関判定による腫瘍評価

独立画像評価機関判定による腫瘍評価を表 2.7.6.13.4.1-1 に示した.

部分奏効（PR）が認められた患者数は，A 群で 4 名（平滑筋肉腫 3 名及び滑膜肉腫 1 名），C 群で 6 名（平滑筋肉腫 4 名，脂肪肉腫 1 名及び分類不能肉腫 1 名），奏効率は，A 群で 9.1%（95% CI，2.5-21.7%），C 群で 10.9 %（95% CI，4.1-22.3%）であった．病勢安定（SD）が認められた患者の割合は，A 群で 45.4%（20 名），C 群で 43.6%（24 名）であった．A 群の 6 名が早期死亡のため及び C 群の 1 名が毒性による投与中止のため，腫瘍縮小効果を評価できなかった.

表 2.7.6.13.4.1-1　腫瘍評価（独立画像評価機関，ITT 集団）

| Response | Group A | | Group C | |
|---|---|---|---|---|
| | n | %* | n | %* |
| Partial response | 4 | 9.1 | 6 | 10.9 |
| Stable disease** | 20 | 45.4 | 24 | 43.6 |
| Progressive disease | 14 | 31.8 | 24 | 43.6 |
| Non evaluable | 6 | 13.6 | 1 | 1.9 |
| Total | 44 | 100.0 | 55 | 100.0 |
| Overall response rate | 4 | 9.1 (2.5-21.7) | 6 | 10.9 (4.1-22.3) |

*Except for overall response rate where % and CI 95% are shown. ITT, intent-to-treat.
**Six patients with stable disease (3 in each group) showed a minor response (MR); i.e., tumor shrinkage >25% and <50%.

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 21

## 2.7.6.13.4.2　無増悪生存期間

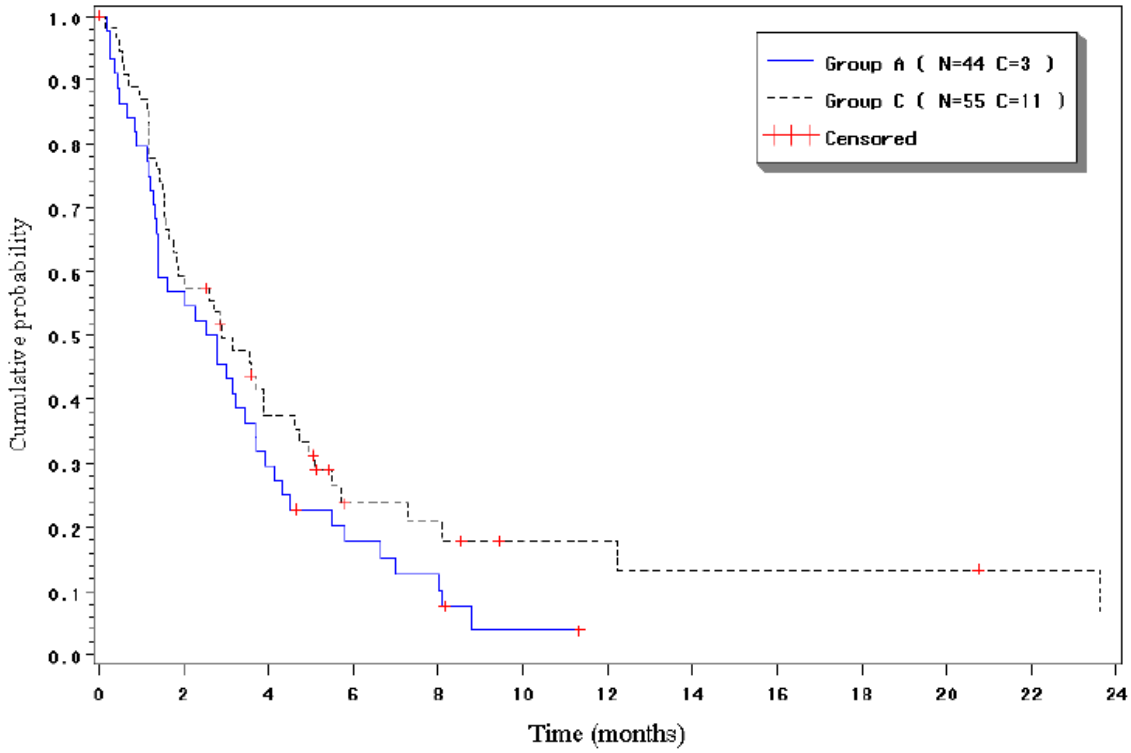
無増悪生存期間（PFS）を表 2.7.6.13.4.2-1 及び図 2.7.6.13.4.2-1 に示した.

PFS の中央値は，A 群で 2.6 ヶ月（95% CI，1.4-3.7 ヶ月），C 群で 2.9 ヶ月（95% CI，1.8-4.6 ヶ月），3 ヶ月 PFS 率は，A 群で 45.5%，C 群で 49.7%，6 ヶ月 PFS 率は，A 群で 17.7%，C 群で 23.7%であった.

表 2.7.6.13.4.2-1　無増悪生存期間

| | Group A | Group C |
|---|---|---|
| n | 44 | 55 |
| Censored | 3 | 11 |
| Median (months) | 2.6 (CI 95%, 1.4-3.7) | 2.9 (CI 95%, 1.8-4.6) |
| PFS at 3 months | 45.5% (CI 95%, 30.7-60.2) | 49.7% (CI 95%, 36.3-63.1) |
| PFS at 6 months | 17.7% (CI 95%, 6.2-29.1) | 23.7% (CI 95%, 11.5-35.9) |
| PFS at 12 months | 0% (CI 95%, 0-0%) | 17.8% (CI 95%, 6.2-29.4) |

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 25




第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Figure 3

図 2.7.6.13.4.2-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

## 2.7.6.13.4.3　全生存期間

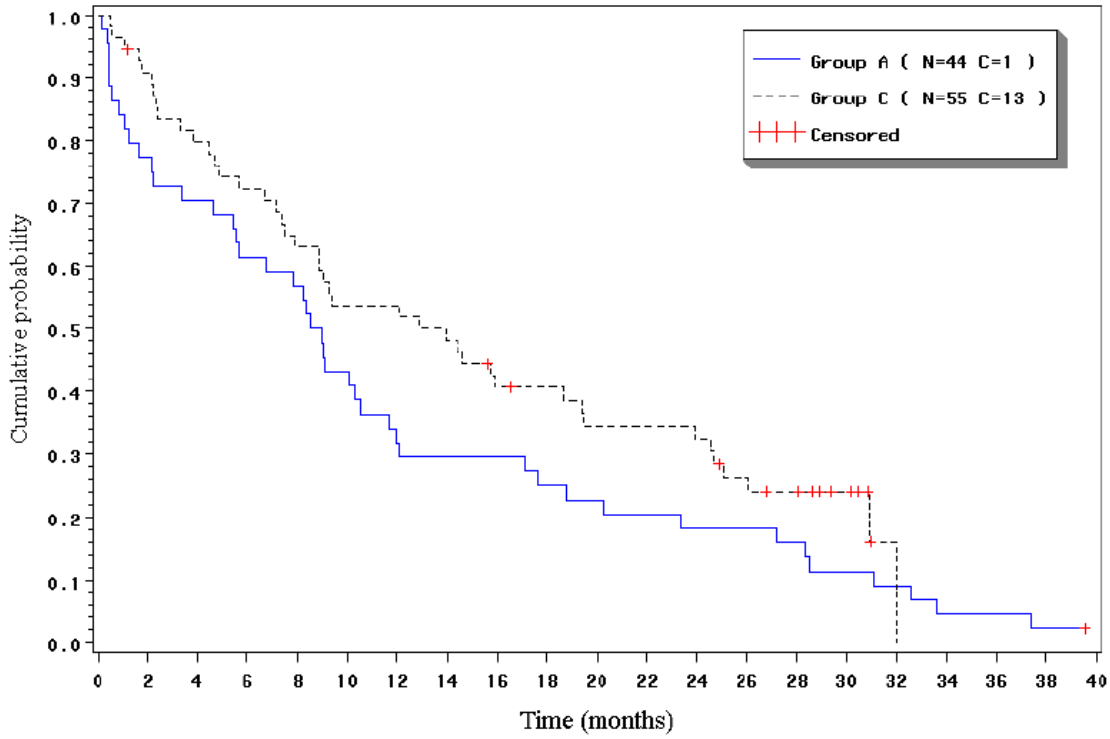
全生存期間（OS）を表 2.7.6.13.4.3-1　及び図 2.7.6.13.4.3-1 に示した.

OS の中央値は，A 群で 8.7 ヶ月（95% CI，5.5-11.7 ヶ月），C 群で 13.9 ヶ月（95% CI，8.9-19.4 ヶ月）であった．12 ヶ月及び 24 ヶ月時点の全生存率は，それぞれ A 群で 34.1%及び 18.2%，C 群で 53.8%及び 32.5%であった.

表 2.7.6.13.4.3-1　全生存期間

| | Group A | Group C |
|---|---|---|
| n | 44 | 55 |
| Censored | 1 | 13 |
| Median (months) | 8.7 (CI 95%, 5.5-11.7) | 13.9 (CI 95%, 8.9-19.4) |
| OS at 12 months | 34.1% (CI 95%, 20.1-48.1) | 53.8% (CI 95%, 40.5-67.1) |
| OS at 24 months | 18.2% (CI 95%, 6.8-29.6) | 32.5% (CI 95%, 19.8-45.2) |

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 27




第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Figure 4

図 2.7.6.13.4.3-1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

## 2.7.6.13.5　安全性の評価

### 2.7.6.13.5.1　有害事象

有害事象を表 2.7.6.11.6.1-2　及び表 2.7.6.13.5.1-2 に示した.

本剤の有害事象の大部分はグレード 1 又は 2 であった. 発現割合が高かったグレード 3 又は 4 の有害事象は，胃腸障害では悪心［A 群の 5 名（11.4%），C 群の 3 名（5.5%）］及び嘔吐［A 群の 4 名（9.1%），C 群の 5 名（9.1%）］，一般・全身障害および投与部位の状態では疲労［A 群の 11 名（25.0%），C 群の 4 名（7.3%）］，感染症および寄生虫症では感染［A 群の 6 名（13.6%），C 群 5 名（9.1%）］, 呼吸器, 胸郭および縦隔障害では呼吸困難［A 群の 6 名（13.6%）, C 群の 6 名（10.9%）］, 代謝および栄養障害では食欲不振［A 群の 4 名（9.1%），C 群の 1 名（1.8%）］であった.

表 2.7.6.13.5.1-1　有害事象（A 群，n=44）

| | | Grade | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Blood and lymphatic system disorders** | Hemolysis | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . |
| **Cardiac disorders** | Cardiac Failure NOS | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . |
| | Cardiogenic Shock | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . |
| | Pericardial Effusion | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Pulmonary Edema NOS | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . |
| **Gastrointestinal disorders** | Abdominal Pain NOS | 35 | 79.5 | 5 | 11.4 | 4 | 9.1 | . | . | . | . | . | . |
| | Constipation | 28 | 63.6 | 8 | 18.2 | 7 | 15.9 | . | . | 1 | 2.3 | . | . |
| | Diarrhea NOS | 33 | 75.0 | 6 | 13.6 | 4 | 9.1 | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Dry Mouth | 42 | 95.5 | . | . | 2 | 4.5 | . | . | . | . | . | . |
| | Dyspepsia | 42 | 95.5 | 2 | 4.5 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Gastroesophageal Reflux Disease | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Hemorrhoids | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Nausea | 11 | 25.0 | 13 | 29.5 | 15 | 34.1 | 4 | 9.1 | 1 | 2.3 | . | . |
| | Rectal Hemorrhage | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Stomatitis | 37 | 84.1 | 6 | 13.6 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Vomiting | 25 | 56.8 | 8 | 18.2 | 7 | 15.9 | 1 | 2.3 | 3 | 6.8 | . | . |
| **General disorders and administration site conditions** | Chest Pain | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Death | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 |
| | Fatigue | 6 | 13.6 | 11 | 25.0 | 16 | 36.4 | 8 | 18.2 | 3 | 6.8 | . | . |
| | Injection Site Pain | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Injection Site Reaction NOS | 41 | 93.2 | . | . | 2 | 4.5 | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Edema NOS | 40 | 90.9 | 3 | 6.8 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Edema Peripheral | 42 | 95.5 | 1 | 2.3 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Pain | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Pyrexia | 38 | 86.4 | 4 | 9.1 | 2 | 4.5 | . | . | . | . | . | . |
| | Edema Due To Cardiac Disease | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| **Hepatobiliary disorders** | Hepatic Disorder NOS | 41 | 93.2 | . | . | . | . | 3 | 6.8 | . | . | . | . |
| **Infections and infestations** | Cystitis | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |

表 2.7.6.13.5.1-1 有害事象（A 群，n=44）（続き）

| | | Grade | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| | Gastroenteritis | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Infection NOS | 32 | 72.7 | 1 | 2.3 | 5 | 11.4 | 4 | 9.1 | 2 | 4.5 | . | . |
| | Injection Site Infection | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 |
| | Sepsis | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 |
| | Respiratory Tract Infection | 43 | 97.7 | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| **Investigations** | Liver Function Test Abnormal | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Weight Decreased | 34 | 77.3 | 8 | 18.2 | 2 | 4.5 | . | . | . | . | . | . |
| | Weight Increased | 41 | 93.2 | 2 | 4.5 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| **Metabolism and nutrition disorders** | Anorexia | 26 | 59.1 | 6 | 13.6 | 8 | 18.2 | 2 | 4.5 | 2 | 4.5 | . | . |
| | Dehydratation | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | Arthralgia | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Local Swelling | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Myalgia | 42 | 95.5 | . | . | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Pain In Limb | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Rhabdomyolysis | 43 | 97.7 | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)** | Malignant Pleural Effusion | 43 | 97.7 | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| **Nervous system disorders** | Cerebrovascular Accident | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 |
| | Depressed Level Of Conscience | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . |
| | Dizziness | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Dysgeusia | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Headache | 37 | 84.1 | 2 | 4.5 | 5 | 11.4 | . | . | . | . | . | . |
| | Peripheral Motor Neuropathy | 43 | 97.7 | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Peripheral Neuropathy | 43 | 97.7 | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Peripheral Sensory Neuropathy | 40 | 90.9 | 1 | 2.3 | 2 | 4.5 | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Vasovagal Attack | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| **Psychiatric disorders** | Confusion | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Disorientation | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| **Renal and urinary disorders** | Dysuria | 42 | 95.5 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Hematuria | 42 | 95.5 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Renal Disorder | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Renal Failure | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Renal Impairment NOS | 41 | 93.2 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | 2 | 4.5 | . | . |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | Cough | 37 | 84.1 | 3 | 6.8 | 3 | 6.8 | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Dyspnea NOS | 32 | 72.7 | 2 | 4.5 | 4 | 9.1 | 5 | 11.4 | 1 | 2.3 | . | . |
| | Hypoxia | 43 | 97.7 | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | Alopecia | 36 | 81.8 | 1 | 2.3 | 7 | 15.9 | . | . | . | . | . | . |

表 2.7.6.13.5.1-1 有害事象（A 群，n=44）（続き）

| | | Grade | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| | Erythema | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Hypertrichosis | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Pruritus | 42 | 95.5 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| **Surgical and medical procedures** | Single Vessel Bypass Graft | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| **Vascular disorders** | Deep Venous Thrombosis | 42 | 95.5 | . | . | . | . | 2 | 4.5 | . | . | . | . |
| | Flushing | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Hemorrhage | 43 | 97.7 | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Hypotension | 41 | 93.2 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | 2 | 4.5 | . | . |
| | Jugular Vein Thrombosis | 43 | 97.7 | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Phlebitis | 40 | 90.9 | . | . | 4 | 9.1 | . | . | . | . | . | . |

NOS, not otherwise specified.第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 14.22

表 2.7.6.13.5.1-2 有害事象（C 群，n=55）

| | | Grade | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Blood and lymphatic system disorders** | Anemia | 54 | 98.2 | . | . | . | . | 1 | 1.8 | . | . |
| | Febrile Neutropenia | 53 | 96.4 | . | . | . | . | 2 | 3.6 | . | . |
| | Neutropenia | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Cardiac disorders** | Left Ventricular Failure | 54 | 98.2 | . | . | . | . | 1 | 1.8 | . | . |
| | Palpitations | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Right Ventricular Failure | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| **Gastrointestinal disorders** | Abdominal Distension | 54 | 98.2 | . | . | . | . | 1 | 1.8 | . | . |
| | Abdominal Pain NOS | 45 | 81.8 | 4 | 7.3 | 5 | 9.1 | . | . | 1 | 1.8 |
| | Abdominal Pain Upper | 52 | 94.5 | . | . | 3 | 5.5 | . | . | . | . |
| | Constipation | 36 | 65.5 | 12 | 21.8 | 6 | 10.9 | . | . | 1 | 1.8 |
| | Diarrhea NOS | 50 | 90.9 | 3 | 5.5 | 2 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Dry Mouth | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |

表 2.7.6.13.5.1-2 有害事象（C 群，n=55）（続き）

| | | Grade | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| | Flatulence | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Gastrointestinal Disorder NOS | 54 | 98.2 | . | . | . | . | . | . | 1 | 1.8 |
| | Gingival Bleeding | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Nausea | 20 | 36.4 | 18 | 32.7 | 14 | 25.5 | 3 | 5.5 | . | . |
| | Stomatitis | 48 | 87.3 | 7 | 12.7 | . | . | . | . | . | . |
| | Teething | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Vomiting | 29 | 52.7 | 10 | 18.2 | 11 | 20.0 | 5 | 9.1 | . | . |
| **General disorders and administration site conditions** | Chest Pain | 52 | 94.5 | 2 | 3.6 | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Condition Aggravated | 54 | 98.2 | . | . | . | . | . | . | 1 | 1.8 |
| | Fatigue | 15 | 27.3 | 14 | 25.5 | 22 | 40.0 | 3 | 5.5 | 1 | 1.8 |
| | Injection Site Reaction NOS | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Injection Site Thrombosis | 54 | 98.2 | . | . | . | . | 1 | 1.8 | . | . |
| | Edema NOS | 51 | 92.7 | 4 | 7.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Edema Peripheral | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Pyrexia | 45 | 81.8 | 4 | 7.3 | 6 | 10.9 | . | . | . | . |
| | Rigors | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| **Hepatobiliary disorders** | Hepatic Disorder NOS | 51 | 92.7 | 1 | 1.8 | . | . | 3 | 5.5 | . | . |
| **Infections and infestations** | Infection NOS | 45 | 81.8 | 1 | 1.8 | 4 | 7.3 | 5 | 9.1 | . | . |
| | Tracheitis NOS | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Investigations** | Neutrophils Count Decreased | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Weight Decreased | 45 | 81.8 | 7 | 12.7 | 3 | 5.5 | . | . | . | . |
| | Weight Increased | 51 | 92.7 | 3 | 5.5 | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| **Metabolism and nutrition disorders** | Anorexia | 40 | 72.7 | 8 | 14.5 | 6 | 10.9 | 1 | 1.8 | . | . |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | Arthralgia | 53 | 96.4 | 2 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Back Pain | 53 | 96.4 | 2 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Bone Pain | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Myalgia | 51 | 92.7 | 4 | 7.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Neck Pain | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Pain In Limb | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Peripheral Swelling | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Nervous system disorders** | Dizziness | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Dysgeusia | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Headache | 44 | 80.0 | 6 | 10.9 | 5 | 9.1 | . | . | . | . |
| | Peripheral Motor Neuropathy | 53 | 96.4 | 2 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Peripheral Sensory Neuropathy | 48 | 87.3 | 7 | 12.7 | . | . | . | . | . | . |
| **Psychiatric disorders** | Confusion | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Insomnia | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Restlessness | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Reproductive system and breast** | Erectile Dysfunction | 53 | 96.4 | . | . | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | . | . |

表 2.7.6.13.5.1-2　有害事象（C 群，n=55）（続き）

| | | Grade | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **disorders** | | | | | | | | | | | |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | Cough | 43 | 78.2 | 9 | 16.4 | 3 | 5.5 | . | . | . | . |
| | Dyspnea NOS | 35 | 63.6 | 2 | 3.6 | 12 | 21.8 | 6 | 10.9 | . | . |
| | Productive Cough | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | Alopecia | 40 | 72.7 | 9 | 16.4 | 6 | 10.9 | . | . | . | . |
| | Dry Skin | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Eczema | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Nail Disorders | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Rash NOS | 50 | 90.9 | 4 | 7.3 | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| **Vascular disorders** | Hot Flushes | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Hypertension NOS | 54 | 98.2 | . | . | . | . | 1 | 1.8 | . | . |
| | Hypotension | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Lymphedema NOS | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Peripheral Coldness | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Phlebitis | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Thrombosis | 54 | 98.2 | . | . | . | . | 1 | 1.8 | . | . |

NOS, not otherwise specified.

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 14.24

## 2.7.6.13.5.2　副作用

副作用を表 2.7.6.8.6.2-1　及び表 2.7.6.13.5.2-2 に示した.

本試験では本剤との因果関係が「関係あり」,「多分関係あり」,「可能性あり」と報告された事象を副作用とした．本剤の副作用の大部分はグレード 1 又は 2 であった．多くみられたグレード 3 又は 4 の副作用は，胃腸障害では悪心［A 群の 4 名（9.1%），C 群の 3 名（5.5%）］，嘔吐［A 群の 4 名（9.1%），C 群の 5 名（9.1%）］，一般・全身障害および投与部位の状態では疲労［A 群の 11 名（25.0%），C 群の 3 名（5.5%）］，感染症および寄生虫症では感染［A 群の 4 名（9.1%），C 群の 3 名（5.5%）］，代謝および栄養障害では食欲不振［A 群の 4 名（9.1%），C 群の 1 名（1.8%）］であった.

グレード 3 の肝障害及びグレード 3 の感染がそれぞれ 6 名［A 群で 3 名（6.8%）及び C 群で 3 名（5.5%）］，グレード 4 の腎機能不全が A 群の 2 名（4.5%）に認められた.

表 2.7.6.13.5.2-1 副作用（A 群，n=44）

| | | Grade | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Blood and lymphatic system disorders** | Hemolysis | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . |
| **Cardiac disorders** | Cardiac Failure NOS | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . |
| | Cardiogenic Shock | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . |
| **Gastrointestinal disorders** | Abdominal Pain NOS | 40 | 90.9 | 2 | 4.5 | 2 | 4.5 | . | . | . | . | . | . |
| | Constipation | 38 | 86.4 | 2 | 4.5 | 3 | 6.8 | . | . | 1 | 2.3 | . | . |
| | Diarrhea NOS | 36 | 81.8 | 5 | 11.4 | 3 | 6.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Dry Mouth | 42 | 95.5 | . | . | 2 | 4.5 | . | . | . | . | . | . |
| | Dyspepsia | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Hemorrhoids | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Nausea | 14 | 31.8 | 11 | 25.0 | 15 | 34.1 | 3 | 6.8 | 1 | 2.3 | . | . |
| | Stomatitis | 37 | 84.1 | 6 | 13.6 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Vomiting | 26 | 59.1 | 7 | 15.9 | 7 | 15.9 | 1 | 2.3 | 3 | 6.8 | . | . |
| **General disorders and administration site conditions** | Death | 43 | 97.7 | . | . | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.3 |
| | Fatigue | 7 | 15.9 | 10 | 22.7 | 16 | 36.4 | 8 | 18.2 | 3 | 6.8 | . | . |
| | Injection Site Pain | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Injection Site Reaction NOS | 41 | 93.2 | . | . | 2 | 4.5 | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Edema NOS | 42 | 95.5 | 2 | 4.5 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Edema Peripheral | 42 | 95.5 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Pain | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Pyrexia | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| **Hepatobiliary disorders** | Hepatic Disorder NOS | 41 | 93.2 | . | . | . | . | 3 | 6.8 | . | . | . | . |
| **Infections and infestations** | Infection NOS | 38 | 86.4 | . | . | 2 | 4.5 | 3 | 6.8 | 1 | 2.3 | . | . |
| **Investigations** | Liver Function Test Abnormal | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Weight Decreased | 37 | 84.1 | 5 | 11.4 | 2 | 4.5 | . | . | . | . | . | . |
| **Metabolism and nutrition disorders** | Anorexia | 27 | 61.4 | 6 | 13.6 | 7 | 15.9 | 2 | 4.5 | 2 | 4.5 | . | . |
| | Dehydratation | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |

表 2.7.6.13.5.2-1　副作用（A 群，n=44）（続き）

| | | Grade | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | Myalgia | 42 | 95.5 | . | . | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Rhabdomyolysis | 43 | 97.7 | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| **Nervous system disorders** | Dizziness | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Dysgeusia | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Headache | 40 | 90.9 | 1 | 2.3 | 3 | 6.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Vasovagal Attack | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| **Psychiatric disorders** | Confusion | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| **Renal and urinary disorders** | Hematuria | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Renal Disorder | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Renal Impairment NOS | 41 | 93.2 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | 2 | 4.5 | . | . |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | Cough | 42 | 95.5 | 2 | 4.5 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Dyspnea NOS | 40 | 90.9 | 1 | 2.3 | 2 | 4.5 | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Hypoxia | 43 | 97.7 | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | Hypertrichosis | 43 | 97.7 | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Pruritus | 42 | 95.5 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . |
| **Vascular disorders** | Hemorrhage | 43 | 97.7 | . | . | . | . | 1 | 2.3 | . | . | . | . |
| | Hypotension | 43 | 97.7 | 1 | 2.3 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Phlebitis | 42 | 95.5 | . | . | 2 | 4.5 | . | . | . | . | . | . |

NOS, not otherwise specified.

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 35

表 2.7.6.13.5.2-2　副作用（C 群，n=55）

| | | Grade | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Cardiac disorders** | Palpitations | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Gastrointestinal disorders** | Abdominal Pain NOS | 52 | 94.5 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | . | . | 1 | 1.8 |
| | Abdominal Pain Upper | 53 | 96.4 | . | . | 2 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Constipation | 52 | 94.5 | 2 | 3.6 | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Diarrhea NOS | 51 | 92.7 | 2 | 3.6 | 2 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Dry Mouth | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Gastrointestinal Disorder NOS | 54 | 98.2 | . | . | . | . | . | . | 1 | 1.8 |
| | Nausea | 21 | 38.2 | 17 | 30.9 | 14 | 25.5 | 3 | 5.5 | . | . |
| | Stomatitis | 48 | 87.3 | 7 | 12.7 | . | . | . | . | . | . |
| | Vomiting | 29 | 52.7 | 10 | 18.2 | 11 | 20.0 | 5 | 9.1 | . | . |
| **General disorders and administration site conditions** | Fatigue | 18 | 32.7 | 14 | 25.5 | 20 | 36.4 | 3 | 5.5 | . | . |
| | Injection Site Reaction NOS | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Injection Site Thrombosis | 54 | 98.2 | . | . | . | . | 1 | 1.8 | . | . |
| | Pyrexia | 51 | 92.7 | 2 | 3.6 | 2 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Rigors | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| **Hepatobiliary disorders** | Hepatic Disorder NOS | 51 | 92.7 | 1 | 1.8 | . | . | 3 | 5.5 | . | . |
| **Infections and infestations** | Infection NOS | 51 | 92.7 | . | . | 1 | 1.8 | 3 | 5.5 | . | . |
| **Investigations** | Weight Decreased | 50 | 90.9 | 4 | 7.3 | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Weight Increased | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Metabolism and nutrition disorders** | Anorexia | 41 | 74.5 | 7 | 12.7 | 6 | 10.9 | 1 | 1.8 | . | . |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | Arthralgia | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Myalgia | 51 | 92.7 | 4 | 7.3 | . | . | . | . | . | . |
| | Peripheral Swelling | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Nervous system disorders** | Headache | 49 | 89.1 | 1 | 1.8 | 5 | 9.1 | . | . | . | . |
| | Peripheral Sensory Neuropathy | 53 | 96.4 | 2 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| **Psychiatric disorders** | Confusion | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Restlessness | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Reproductive system and breast disorders** | Erectile Dysfunction | 54 | 98.2 | . | . | . | . | 1 | 1.8 | . | . |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | Cough | 54 | 98.2 | . | . | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Dyspnea NOS | 50 | 90.9 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 3 | 5.5 | . | . |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | Alopecia | 51 | 92.7 | 3 | 5.5 | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| | Dry Skin | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Rash NOS | 53 | 96.4 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | . | . | . | . |
| **Vascular disorders** | Hypertension NOS | 54 | 98.2 | . | . | . | . | 1 | 1.8 | . | . |
| | Peripheral Coldness | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 | . | . | . | . | . | . |

NOS, not otherwise specified.

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 37

## 2.7.6.13.5.3　死亡例

死亡例を含む重篤な有害事象を表 2.7.6.13.5.4-1 に示した.

A 群では治療関連死が 5 名（全身浮腫が 1 名，出血及び肺水腫が 1 名，好中球減少性敗血症及び他の不明な因子が 1 名，腎不全及び好中球減少性発熱が 1 名，腎不全，好中球減少症及び敗血症が 1 名）に報告された．3 回目の治験実施計画書改訂後に有害事象を発現した場合に厳密な用量調整基準を適用した C 群では治療関連死の報告はなかった．

### 2.7.6.13.5.4　　重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.13.5.4-1 に示した．

重篤な有害事象のうち，本剤との因果関係が「関係あり」,「多分関係あり」又は「可能性あり」と判断された事象は 22 名（A 群 14 名，C 群 8 名）38 件（A 群 26 件，C 群 12 件）報告された．これらの重篤な副作用の中で血小板減少症が 6 件（A 群 6 件，C 群 0 件），発熱性好中球減少症が 4 件（A 群 3 件，C 群 1 件），可逆性肝毒性が 4 件（A 群 2 件，C 群 2 件）報告された．5 名（A 群 2 名，C 群 3 名）は投与延期を必要とし，そのうち 3 名（A 群 1 名，C 群 2 名）は更に用量減量も必要としたが，大部分の患者は後遺症なしに回復した．

表 2.7.6.13.5.4-1 重篤な有害事象

| PT ID | Age | Sex | Total dose (μg) | Cycle No | Infusion date (d/m/y) | Event Term (MedDRA PT) | Onset date (d/m/y) | End date (d/m/y) | Severity (NCI-CTC) | Seriousness | Action taken | Outcome | Causality |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Group A** | | | | | | | | | | | | | |
| **1** | 62 | M | 2970 | 2 | 31/03/99 | Ileus paralytic<br>Pancytopenia<br>Sepsis<br>Generalized edema<br>Cardiac failure<br>Condition aggravated | 11/04/99 | 28/04/99 | 5 | Hospitalization<br>Death | None | Death | Possible (Sponsor's assessment) |
| **2** | 72 | M | 2565 | 2 | 28/04/99 | Coma<br>Intestinal hemorrhage<br>Pulmonary edema<br>Pancytopenia<br>Renal failure acute<br>Malaise<br>Dehydration | 12/05/99 | 12/05/99 | 5 | Hospitalization<br>Death | UNK | Death | Probable |
| **3** | 50 | F | 2850 | 1 | 13/05/99 | Anemia | 02/06/99 | 02/06/99 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Possible |
| | | | 2850 | 2 | 04/06/99 | Abdominal distension<br>Nausea<br>Vomiting<br>Hepatic enzyme increased<br>White blood cell count abnormal | 15/06/99 | 29/06/99 | 4 | Hospitalization | Withdrawn | Recovered | Possible |
| **6** | 62 | F | 2100 | 2 | 07/07/99 | Dehydration<br>Anorexia<br>Sepsis | 15/07/99 | 27/07/99 | 2 | Hospitalization | NA | Recovered | Probable |
| **9** | 76 | M | 2400 | 1 | 26/05/99 | Hypotension | 27/05/99 | 29/05/99 | 1 | Hospitalization | None | Recovered | Possible |
| | | | 2400 | 2 | 16/06/99 | Thrombocytopenia | 30/06/99 | 30/06/99 | 3 | | Treatment delayed | | Definitive |
| **15** | 64 | M | 2640 | 1 | 03/06/99 | Pneumonia<br>Malignant pleural effusion<br>Nausea<br>Vomiting<br>Hepatic enzyme increased<br>Condition aggravated | 04/06/99<br>07/06/99<br>04/06/99<br>04/06/99<br>07/06/99<br>07/06/99 | 21/06/99 | 3<br>3<br>3<br>3<br>3<br>5 | Hospitalization<br>Death | None | Death | Not related |
| **16** | 59 | M | 2900 | 1 | 04/06/99 | Condition aggravated<br>Cerebrovascular accident | 13/06/99 | 19/06/99 | 3<br>5 | Hospitalization<br>Life threatening<br>Death | None | Death | Not related |
| **18** | 62 | F | 2500 | 4 | 20/08/99 | Cardiac failure | 24/08/99 | 30/08/99 | 4 | Hospitalization | Withdrawn | Recovered | Unlikely |

表 2.7.6.13.5.4-1 重篤な有害事象（続き）

| PT ID | Age | Sex | Total dose (μg) | Cycle No | Infusion date (d/m/y) | Event Term (MedDRA PT) | Onset date (d/m/y) | End date (d/m/y) | Severity (NCI-CTC) | Seriousness | Action taken | Outcome | Causality |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Thrombocytopenia<br>Neutropenia | 02/09/99<br>02/09/99 | 14/09/99<br>14/09/99 | | | | | Definitive<br>Definitive |
| **19** | 57 | F | 2640 | 1 | 16/06/99 | Lethargy<br>Anorexia<br>Abdominal pain<br>Neutropenia<br>Thrombocytopenia<br>Blood creatinine phosphokinase increase<br>Bacteremia<br>Cardiogenic shock | 28/06/99<br>28/06/99<br>28/06/99<br>28/06/99<br>28/06/99<br>28/06/99<br>28/06/99<br>30/06/99 | 30/06/99 | 3<br>3<br>3<br>3<br>3<br>3<br>3<br>5 | Hospitalization<br>Death | None | Death | Probable<br>Probable<br>Probable<br>Probable<br>Probable<br>Probable<br>Probable<br>Definitive |
| **24** | 75 | F | 2400 | 2 | 14/07/99 | Intestinal obstruction<br>Disease progression | 27/08/99<br>19/08/99 | 29/08/99 | 5 | Hospitalization<br>Death | Withdrawn | Death | Not related |
| **25** | 74 | F | 2450 | 1 | 24/06/99 | Nausea<br>Vomiting<br>Abdominal pain | 30/06/99 | 02/07/99 | 3<br>4<br>3 | Hospitalization | None | Recovered | Definitive<br>Definitive<br>Not related |
| | | | 2400 | 2 | 15/07/99 | Catheter site inflammation | 19/07/99 | 06/08/99 | 1 | Hospitalization | Treatment delayed | Recovered | Not related |
| **28** | 60 | M | 3000 | 2 | 16/09/99 | Febrile neutropenia<br>Thrombocytopenia<br>Renal failure | 24/09/99 | 07/10/99<br>07/10/99<br>07/10/99 | 4 | Hospitalization | Withdrawn | Recovered | Definitive |
| **29** | 39 | M | 2895 | 2 | 14/09/99 | Febrile neutropenia<br>Thrombocytopenia<br>Rhabdomyolysis<br>Cytolytic hepatitis<br>Renal impairment | 18/09/99 | 20/09/99 | 4<br>5 | Hospitalization<br>Death | None | Death | Definitive |
| **30** | 54 | M | 3210 | 2 | 22/09/99 | Jugular vein thrombosis | 25/09/99 | 04/10/99 | 2 | Hospitalization | None | Recovered | Unlikely |
| **36** | 43 | M | 2650 | 1 | 08/09/99 | Disease progression | 16/09/99 | 23/09/99 | 5 | Hospitalization<br>Death | Withdrawn | Death | Not related |
| **37** | 29 | M | 3000 | 1 | 13/09/99 | Infection | 16/09/99 | 20/09/99 | 2 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **38** | 46 | F | 2340 | 1 | 20/09/99 | Disease progression | 25/09/99 | 25/11/99 | 5 | Hospitalization<br>Death | None | Death | Unlikely |
| **43** | 48 | F | 2370 | 2 | 25/10/99 | Chest pain<br>Syncope | 01/11/99 | 04/11/99 | 2 | Hospitalization | None | Recovered | Possible |
| | 48 | F | 2370 | 3 | 22/11/99 | Lower respiratory tract infection<br>Disease progression | 03/12/99<br>04/01/00 | NA | 3 | Hospitalization | Withdrawn | NA | Unlikely |

表 2.7.6.13.5.4-1 重篤な有害事象（続き）

| PT ID | Age | Sex | Total dose (µg) | Cycle No | Infusion date (d/m/y) | Event Term (MedDRA PT) | Onset date (d/m/y) | End date (d/m/y) | Severity (NCI-CTC) | Seriousness | Action taken | Outcome | Causality |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **57** | 51 | F | 2400 | 1 | 23/11/99 | Fatigue<br>Nausea<br>Vomiting<br>Weight decreased | 27/11/99 | 16/12/99 | 3 | Incapacity | Treatment reduced and delayed | Recovered | Possible |
| **59** | 70 | M | 2775 | 1 | 26/11/99 | Renal failure<br>Thrombocytopenia<br>Febrile neutropenia<br>Cardiogenic shock | 03/12/99<br>05/12/99<br>05/12/99<br>08/12/99 | 08/12/99 | 3<br>3<br>4<br>5 | Death | None | Death | Possible |
| **60** | 39 | M | 2730 | 2 | 29/12/99 | Disease progression | 16/01/00 | 16/01/00 | 5 | Death | None | Death | Not related |
| **61** | 59 | F | 2670 | 1 | 07/12/99 | Blood creatinine increased<br>Blood urea increased<br>Hepatic enzyme abnormal | 14/12/99 | 10/01/00<br>22/01/00<br>NA | 2<br>2<br>4 | Hospitalization | None | Recovered<br>Recovered<br>NA | Probable |
| | 60 | F | 2670 | 2 | 29/12/99 | Lower respiratory tract infection<br>Diarrhea<br>Disease progression | 20/01/00<br>02/02/00<br>04/04/00 | NA<br>04/04/00<br>23/05/00 | 3 | Hospitalization<br>Death | Withdrawn | Death | Unlikely<br>Possible<br>Unlikely |
| **66** | 61 | M | 2925 | 1 | 26/02/00 | Sepsis<br>Renal failure acute | 29/02/00 | 03/03/00 | 5 | Hospitalization<br>Death | None | Death | Unlikely |
| **Group C** | | | | | | | | | | | | | |
| **71** | 79 | M | 2700 | 1 | 20/04/00 | Fatigue | 22/04/00 | 18/05/00 | 3 | Disability/ Incapacity | Treatment delayed | Recovered | Possible |
| **74** | 40 | F | 3300 | 2 | 01/06/00 | Iliac vein thrombosis | 29/06/00 | 07/07/00 | 2 | Hospitalization | None | Recovered | Unlikely |
| **79** | 39 | M | 2520 | 1 | 17/05/00 | Disease progression | 22/05/00 | 02/06/00 | 5 | Death | None | Death | Not related |
| **82** | 75 | M | 2670 | 2 | 26/06/00 | Right ventricular failure | 05/07/00 | 10/07/00 | 2 | Hospitalization | None | Recovered | Unlikely |
| **83** | 28 | M | 2900 | 1 | 02/06/00 | Dyspnea<br>Edema peripheral<br>Neoplasm progression | 13/06/00<br>13/06/00<br>0/06/00 | 24/07/00 | 3 | Hospitalization<br>Death | Withdrawn | Death | Not related |
| **84** | 81 | F | 2650 | 1 | 06/06/00 | Disease progression | 24/06/00 | 24/06/00 | 5 | Death | Withdrawn | Death | Not related |
| **86** | 52 | M | 2150 | 4 | 01/08/00 | Infection | 04/09/00 | 10/09/00 | 3 | Hospitalization | Treatment delayed | Recovered | Not related |
| | 52 | M | 2150 | 5 | 21/11/00 | Infection | 25/11/00 | 28/11/00 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **94** | 45 | F | 2400 | 2 | 09/08/00 | Chest pain<br>Dyspnea | 16/08/00 | 22/08/00 | 2 | Hospitalization | None | Recovered | Unlikely |
| **101** | 54 | M | 3000 | 1 | 18/08/00 | Hemoglobin decreased<br>Gastrointestinal obstruction | 21/08/00<br>24/08/00 | 20/09/00 | 4<br>3 | Hospitalization<br>Death | Withdrawn | Death | Unlikely<br>Not related |

表 2.7.6.13.5.4-1 重篤な有害事象（続き）

| PT ID | Age | Sex | Total dose (μg) | Cycle No | Infusion date (d/m/y) | Event Term (MedDRA PT) | Onset date (d/m/y) | End date (d/m/y) | Severity (NCI-CTC) | Seriousness | Action taken | Outcome | Causality |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **106** | 30 | M | 3150 | 1 | 24/08/00 | Nausea<br>Vomiting<br>Lower respiratory tract infection<br>Disease progression | 27/08/00<br>27/08/00<br>23/0900<br>25/09/00 | 28/08/00<br>28/08/00<br>25/09/00<br>NA | 3<br>3<br>2<br>NA | Hospitalization | None | Recovered | Definitive<br>Definitive<br>Not related<br>Not related |
| **107** | 57 | M | 2925 | 1 | 01/09/00 | Hepatitis Toxic<br>Anorexia<br>Pyrexia | 04/09/00 | 22/09/00<br>08/09/00<br>08/09/00 | 3<br>2<br>2 | Hospitalization | Treatment delayed and reduced | Recovered | Probable<br>Possible<br>Possible |
| **108** | 52 | M | 3150 | 1 | 30/08/00 | Catheter related complication | 04/10/00 | NA | 3 | Hospitalization | Withdrawn | NA | Not related |
| **112** | 68 | M | 2325 | 4 | 23/11/00 | Catheter related infection | 11/12/00 | 16/12/00 | 2 | Hospitalization | UNK | Recovered | Not related |
| **113** | 48 | M | 2880 | 3 | 03/11/00 | Pancytopenia | 12/11/00 | 26/11/00 | 3 | Hospitalization | Withdrawn | Recovered | Definitive |
| **115** | 57 | F | 2400 | 1 | 27/09/00 | Depressed level of consciousness | 18/10/00 | 25/10/00 | 4 | Hospitalization | None | Recovered | Possible |
| **118** | 52 | F | 2400 | 3 | 01/12/00 | Febrile neutropenia<br>Vomiting | 03/01/01 | NA | 3 | Important medical event | Treatment delayed and reduced | NA | Definitive<br>Probable |
| **122** | 46 | F | 2440 | 1 | 18/10/00 | Vomiting<br>Bowel sounds abnormal | 02/11/00 | NA | 3 | Hospitalization | None | NA | Possible |
| **125** | 45 | F | 1800 | 6 | 18/04/01 | Medical device change | 30/04/01 | 30/04/01 | NA | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **131** | 52 | F | 2300 | 1 | 17/11/00 | Transaminases increased<br>Pyrexia | 19/11/00 | 23/11/00 | 2 | Hospitalization | None | Recovered | Probable |

UNK, unknown. NA, non-available.

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 39

### 2.7.6.13.5.5　　中止に至った有害事象

副作用により治験を中止した患者は，A 群で 7 名（出血及び肺水腫が 1 名，好中球減少性敗血症が 1 名，腎不全及び血液透析が 1 名，好中球減少性発熱，血小板減少症，腎不全，肝細胞融解及び横紋筋融解症が 1 名，錯乱及び幻覚が 1 名，腎不全が 1 名，肝酵素の異常が 1 名），C 群で 5 名（ALP 増加が 1 名，肝酵素増加が 1 名，好中球減少症が 2 名，好中球減少症及び血小板減少症が 1 名）であった．

### 2.7.6.13.5.6　　臨床検査値の異常変動

血液毒性及び肝毒性のグレード別発現割合をそれぞれ表 2.7.6.13.5.6-1 及び表 2.7.6.13.5.6-2 に示した．

グレード 3 又は 4 の血液毒性は，好中球減少症［A 群の 20 名（45.4%），C 群の 32 名（58.2%）］，白血球減少症［A 群の 17 名（38.6%），C 群の 24 名（43.6%）］，血小板減少症［A 群の 12 名（27.3%），C 群の 6 名（10.9%）］，貧血［A 群の 7 名（15.9%），C 群の 8 名（14.5%）］であった．発熱性好中球減少症は 9 名［9.1%，A 群 7 名（15.9%），C 群 2 名（3.6%）］に認められた．

トランスアミナーゼ（AST/ALT）の上昇は，最も多く報告された肝毒性であった．グレード 3 又は 4 の AST 増加は A 群の 16 名（36.4%），C 群の 19 名（35.2%），ALT 増加は A 群の 19 名（43.2%），C 群 25 名（45.5%）にみられた．他のグレード 3 又は 4 の肝毒性は，グレード 3 のビリルビン増加［A 群の 1 名（2.3%）］，グレード 3 の ALP 増加［A 群の 1 名（2.3%），C 群の 4 名（7.4%）］であり，グレード 4 はみられなかった．

表 2.7.6.13.5.6-1　血液毒性のグレード別発現割合

| | Grade | | | | | | | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n |
| **Group A** | | | | | | | | | | | |
| **WBC** | 6 | 13.6 | 10 | 22.7 | 11 | 25.0 | 8 | 18.2 | 9 | 20.5 | 44 |
| **Hemoglobin** | 12 | 27.3 | 6 | 13.6 | 19 | 43.2 | 5 | 11.4 | 2 | 4.5 | 44 |
| **Platelets** | 28 | 63.6 | 3 | 6.8 | 1 | 2.3 | 10 | 22.7 | 2 | 4.5 | 44 |
| **Neutrophils** | 14 | 32.6 | 1 | 2.3 | 8 | 18.6 | 12 | 27.9 | 8 | 18.6 | 43 |
| **Group C** | | | | | | | | | | | |
| **WBC** | 8 | 14.5 | 6 | 10.9 | 17 | 30.9 | 20 | 36.4 | 4 | 7.3 | 55 |
| **Hemoglobin** | 14 | 25.5 | 12 | 21.8 | 21 | 38.2 | 6 | 10.9 | 2 | 3.6 | 55 |
| **Platelets** | 43 | 79.6 | 1 | 1.9 | 4 | 7.4 | 4 | 7.4 | 2 | 3.7 | 54 |
| **Neutrophils** | 10 | 18.2 | 4 | 7.3 | 9 | 16.4 | 20 | 36.4 | 12 | 21.8 | 55 |

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 41

表 2.7.6.13.5.6-2 肝毒性のグレード別発現割合

| | Grade | | | | | | | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n |
| **Group A** | | | | | | | | | | | |
| **Total bilirubin** | 28 | 63.6 | 10 | 22.7 | 5 | 11.4 | 1 | 2.3 | . | . | 44 |
| **AP** | 16 | 36.4 | 19 | 43.2 | 8 | 18.2 | 1 | 2.3 | . | . | 44 |
| **AST** | 4 | 9.1 | 11 | 25.0 | 13 | 29.5 | 15 | 34.1 | 1 | 2.3 | 44 |
| **ALT** | 4 | 9.1 | 10 | 22.7 | 11 | 25.0 | 17 | 38.6 | 2 | 4.5 | 44 |
| **Group C** | | | | | | | | | | | |
| **Total bilirubin** | 38 | 69.1 | 11 | 20.0 | 6 | 10.9 | . | . | . | . | 55 |
| **AP** | 19 | 35.2 | 26 | 48.1 | 5 | 9.3 | 4 | 7.4 | . | . | 54 |
| **AST** | 3 | 5.6 | 15 | 27.8 | 17 | 31.5 | 16 | 29.6 | 3 | 5.6 | 54 |
| **ALT** | 5 | 9.1 | 6 | 10.9 | 19 | 34.5 | 20 | 36.4 | 5 | 9.1 | 55 |

第 5.3.5.2.2 項 ET-B-005-98（STS） CSR Table 44

## 2.7.6.13.6 結論

本剤は前治療歴のある STS に対して有効な薬剤であった．前治療歴のある STS 患者の 2 コホートにおいて，同様の奏効率（A 群 9.1%，C 群 10.9%）及び病勢コントロール（A 群及び C 群において PR 又は SD が 54.5%）が認められた．A 群及び C 群の 6 ヶ月 PFS 率（Kaplan-Meier 曲線の推定値）はそれぞれ 17.7%及び 23.7%であった．この値は，STS に対して有効な薬剤とみなされているイホスファミド又はダカルバジンによる二次療法で EORTC の STS グループが報告した 6 ヶ月 PFS 率 14%をより明らかに上回っている．

最も多くみられた臨床検査値の毒性は骨髄抑制及び肝酵素増加であったが，これらの有害事象は急速な回復性を示し，蓄積毒性の証拠は報告されなかった．以上のことから本剤の安全性プロファイルは，大部分の標準的化学療法剤に認められるプロファイルと同様に，許容可能であった．結論として，本試験は標準化学療法の前治療歴のある STS 患者において，二次又は三次療法としての奏効率及び PFS の点で本剤は有効性の根拠を示しており，忍容性が良好であることも示した．

## 2.7.6.14　ET-B-008-98（STS）試験

### 2.7.6.14.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 表題 | 進行性及び／又は転移性乳癌，悪性黒色腫，腎癌及び肉腫の患者を対象としたトラベクテジンの 3 週間ごと 24 時間静脈内投与の臨床及び薬物動態に関する前期第 II 相試験.<br>グループ 1 及びグループ 2 に関する報告（前治療歴のある悪性軟部腫瘍） |
| 実施国 | フランス |
| 実施期間 | 最初の患者の登録日／投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日／[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>最後の患者の登録日／投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日／[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>最終投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>初回カットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>終了日（最終追跡調査）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 公表文献 | Yovine A, Riofrio M, Blay JY, Brain E, Alexandre J, Kahatt C, et al. Phase II Study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol. 2004;22:890-899. |
| 開発段階 | 第 II 相 |
| 目的 | 主目的：<br>前治療歴のある悪性軟部腫瘍（STS）患者を対象として 3 週間ごと 24 時間静脈内投与によるトラベクテジン（以下，本剤）の抗腫瘍効果を評価すること.<br>母集団解析法を用いて本剤の薬物動態評価を行うこと.<br>副次目的：<br>前治療歴のある STS 患者での 3 週間ごと 24 時間静脈内投与による本剤の安全性プロファイルを検討すること. |
| 試験方法 | 本試験は，STS 患者を対象とした非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 II 相試験であった．STS 患者を以下の 2 群に分け，有効性及び安全性を評価した.<br>グループ 1：中程度に前治療を受けた STS 患者（単剤療法 2 レジメン以下又は併用療法 1 レジメン）<br>グループ 2：十分な前治療を受けた STS 患者（異なる単剤療法 3 レジメン以上，併用療法 2 レジメン以上又は併用療法 1 レジメンと単剤療法 1 レジメン以上） |
| 患者数 | 計画時：<br>グループ 1：最大 25 名を 2 段階デザインで登録することとした．第 1 段階では 19 名の患者を登録することとした．1 名以上に奏効がみられた場合は，第 1 段階での奏効例数に応じて，第 2 段階では最大 6 名の患者を追加登録することとした.<br>グループ 2：29 名の患者を 1 段階デザインで登録することとした.<br>解析時：<br>グループ 1：26 名が登録され，すべての患者を有効性及び安全性の評価対象とした.<br>グループ 2：28 名が登録され，すべての患者を有効性及び安全性の評価対象とした. |
| 選択基準 | 1. 治療開始前に文書による同意を取得している.<br>2. 進行性／転移性 STS であることが組織学的又は細胞学的に確認されている．以下の STS の組織型を対象とした．線維肉腫，平滑筋肉腫，脂肪肉腫，悪性線維性組織球腫, |

| | |
|---|---|
| | 横紋筋肉腫，軟部組織の Ewing 肉腫，滑膜肉腫，血管肉腫／血管周囲細胞腫，悪性シュワン細胞腫，軟骨肉腫及び分類不能肉腫．なお，以下の STS は対象外とする．軟部組織の骨肉腫，癌肉腫（ミュラー管混合腫瘍を含む），カポジ肉腫及び悪性中皮腫.<br>3. 進行性／転移性病変に対する以下の前治療歴がある．<br>グループ 1：単剤療法 2 レジメン以下又は併用療法 1 レジメン<br>グループ 2：異なる単剤療法 3 レジメン以上，併用療法 2 レジメン以上又は併用療法 1 レジメンと単剤療法 1 レジメン以上<br>4. 直近又は 6 ヶ月以内の前治療（化学療法及び／又は免疫療法）で，画像上又は臨床上のいずれかで増悪が確認された.<br>5. 登録前 4 週間以内に適切に測定された 1 方向又は 2 方向測定可能病変［X 線像で径 15 mm 以上，コンピュータ断層撮影（CT）上で少なくとも 1 方向で径 20 mm 以上］を非照射部位に少なくとも 1 つ有する.<br>6. National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）グレード 2 未満の症候性末梢性ニューロパチーを除き，前治療（放射線治療，化学療法，免疫療法）の毒性から完全に回復している.<br>7. 年齢 18 歳以上.<br>8. World Health Organization（WHO）performance status（PS）≦1.<br>9. 3 ヶ月以上の生存が期待される.<br>10. 十分な骨髄予備能を有する：好中球数≧$2\times10^9$/L 及び血小板数≧$100\times10^9$/L.<br>11. 正常な腎機能を有する：クレアチニン≦1.5×基準値上限（ULN），又はクレアチニンクリアランス≧75 mL/min.<br>12. 正常な肝機能を有する：血清ビリルビン≦ULN 及び総アルカリホスファターゼ（ALP）≦ULN．総 ALP＞ULN の場合は肝型 ALP 及び 5’ヌクレオチダーゼ≦ULN，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）＜2.5×ULN 及びアルブミン＞25 g/L とした. |
| 除外基準 | 1. 治験薬の初回投与前 4 週以内に化学療法剤又は生物学的製剤による治療歴（ニトロソウレア系薬剤，マイトマイシン C，高用量カルボプラチン，他の強化化学療法及び広範囲放射線治療の場合は 6 週間以内）を有する.<br>2. 妊婦，授乳婦又は医学的に適切な避妊法を用いていない患者（男性及び女性）.<br>3. 他の悪性腫瘍の既往歴を有する（非黒色腫皮膚癌又は子宮頸部上皮内癌を除く）.<br>4. 症候性の（又は既知の）脳又は軟膜・髄膜転移を有する.<br>5. 肝臓の 50%を超える範囲に転移性病変を有する（肝機能検査値異常の有無を問わない）.<br>6. 他の重篤な疾患又は医学的状態を有する．うっ血性心不全又は狭心症（医学的にコントロールされている場合も含む），登録前 1 年以内の心筋梗塞，コントロール不良の動脈性高血圧又は不整脈，重大な神経疾患又は精神障害の既往，活動性感染症.<br>7. 登録前 30 日以内に他の臨床試験に参加した，又は他の治験薬による併用投与を受けた患者. |
| 用法・用量<br>使用薬剤 | 本剤は，1 バイアル中に 250 μg のトラベクテジンを含む無菌凍結乾燥製剤であった.<br>5 mL の注射用無菌水を加えて溶解し，その後，生理食塩水で 48 mL になるよう希釈し，こ |

| | |
|---|---|
| | れを 24 時間かけて点滴静注した.<br>入院で 1500 μg/m$^2$ を 3 週間ごとに投与し，先行サイクル中に治験薬の副作用が報告された場合は 1200 μg/m$^2$ に減量した.<br>ロット番号：00I22，21785，00F15，47429，47430，00J18，00A10 |
| 治療期間 | 病勢進行（PD），管理不能の毒性，患者の拒否又は 2 週間を超える毒性による投与延期がみられるまで，3 週間ごとに投与を継続した. |
| 評価基準 | 有効性：<br>最低 2 サイクルの治療を受け，かつ病変評価を少なくとも 1 回受けた患者は，治療効果の評価を可能とした［intent-to-treat（ITT）集団］. また，早期 PD を示した患者，治療効果の評価前に疾患進行により死亡した患者，管理不能な毒性により投与を中止した患者も治療効果の評価を可能とみなした. 他のすべての患者は評価不能として有効性の ITT 解析対象集団に加えた. 病変の検査は CT スキャン，X 線検査及び臨床評価により実施した. 病変の評価は，治療期間中は少なくとも 2 サイクルごとに行い，追跡期間中は PD が認められるまで 3 ヶ月ごとに行った.<br>安全性：<br>本剤を少なくとも 1 回投与した患者について，忍容性を評価した. 有害事象を発現した患者は，転帰が確定又は完全に回復するまで追跡調査した.<br>薬物動態：<br>本剤の薬物動態評価は母集団解析法を用いて行った. |
| 解析方法 | 正式な仮説検定は実施しなかった. 患者背景因子［平均値，中央値，標準偏差及び 95%信頼区間（CI），範囲］及び有効性評価項目の奏効率（95% CI，範囲）の解析には記述統計値を用いた. 無増悪期間及び生存期間は Kaplan-Meier 法により解析した.<br>無増悪生存期間（PFS）の解析は記述統計値を用いて行った. PFS の解析では，6 ヶ月時点で無増悪生存を示した患者の ITT 集団での割合（Kaplan-Meier 推定値）及び 95% CI を示した. 6 ヶ月時点で無増悪生存を示したすべての患者（追跡調査終了時に打ち切った患者を含む）について個々の叙述を作成した.<br>記述統計値を用いて，安全性データ及び毒性データを解析した. 有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 5.0 に従ってコーディングし，器官別及び投与サイクル別に集計した. 重篤な有害事象を発現したすべての患者について個々の叙述を作成した. |

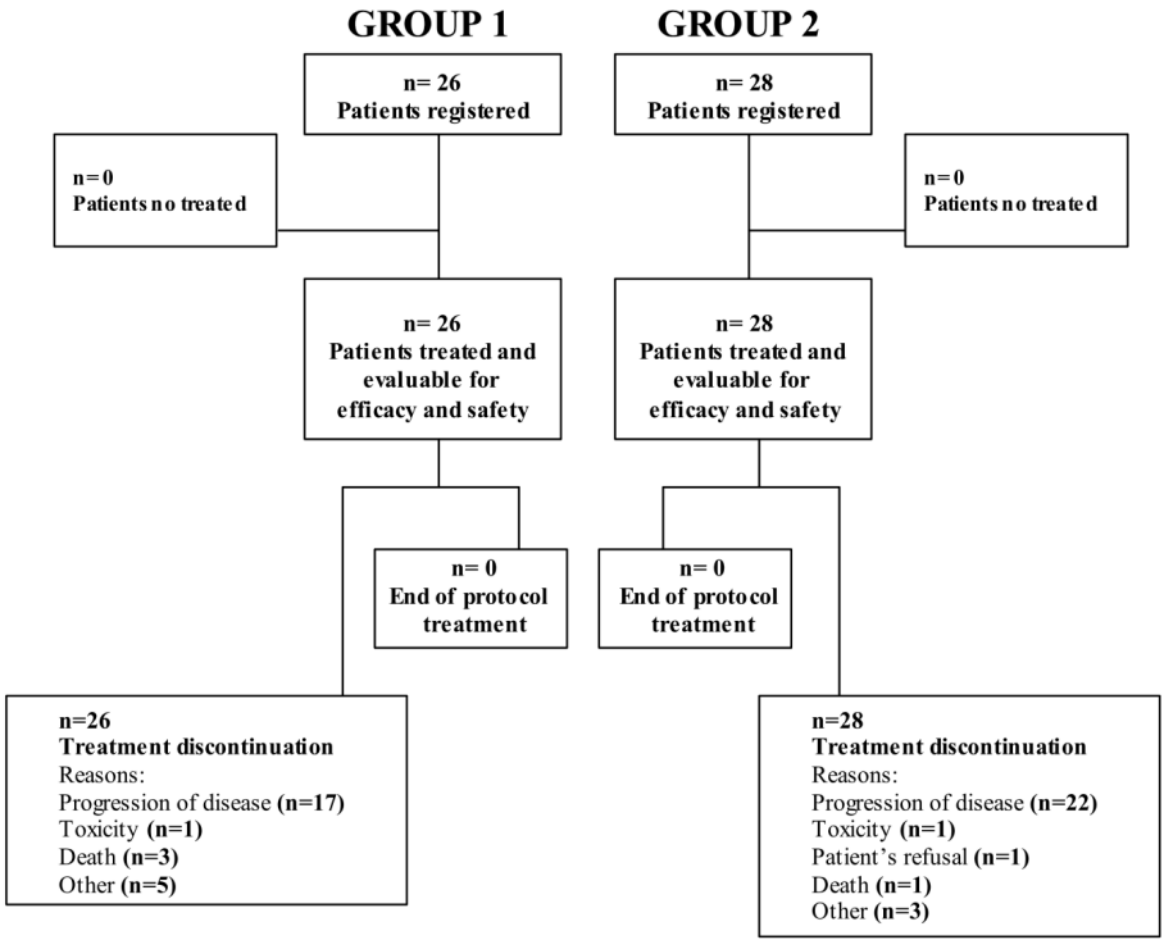
## 2.7.6.14.2　治験対象患者

### 2.7.6.14.2.1　患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.14.2.1-1 に示した.

グループ 1 に 26 名，グループ 2 に 28 名が登録された. すべての患者が本剤の投与を受け，ITT 解析による有効性評価及び安全性評価の解析対象となった.

主な中止理由は，PD 中止であり，グループ 1 で 17 名（65.4%），グループ 2 で 22 名（78.6%）であった. PD 中止の約半分は，サイクル 1～3 の間に発生した.




第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Figure 2

**図 2.7.6.14.2.1-1 患者の内訳**

## 2.7.6.14.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.14.2.2-1 に示した.

グループ 1 では，患者の半数（50.0%）が男性であった．大部分の患者（69.2%）で，ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）PS は 0 であった．年齢の中央値は 54.5 歳（範囲：22.0～71.0 歳）であった.

グループ 2 では，女性（60.7%）が多かった．大部分の患者（71.4%）で，ベースライン時の ECOG PS は 1 であった．年齢の中央値は 43.5 歳（範囲：22.0～62.0 歳）であった.

表 2.7.6.14.2.2-1 人口統計学的特性

| | Group 1 (n=26) | | Group 2 (n=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| **Sex** | | | | |
| Male | 13 | 50.0 | 11 | 39.3 |
| Female | 13 | 50.0 | 17 | 60.7 |
| **ECOG PS** | | | | |
| 0 | 18 | 69.2 | 8 | 28.6 |
| 1 | 8 | 30.8 | 20 | 71.4 |
| **Age (years)** | | | | |
| Median | 54.5 | . | 43.5 | . |
| Range | 22.0-71.0 | . | 22.0-62.0 | . |
| **BMI ($kg/m^2$)** | | | | |
| Median | 24.9 | . | 23.2 | . |
| Range | 19.1-32.0 | . | 17.7-37.2 | . |
| **Height (cm)** | | | | |
| Median | 168 | . | 168 | . |
| Range | 148-183 | . | 153-184 | . |
| **Weight (kg)** | | | | |
| Median | 72 | . | 66 | . |
| Range | 50-95 | . | 46-107 | . |
| **BSA ($m^2$)** | | | | |
| Median | 1.8 | . | 1.7 | . |
| Range | 1.5-2.2 | . | 1.4-2.3 | . |

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; BMI, body mass index; BSA, body surface area.

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 15

STS の組織型及び原発部位を表 2.7.6.14.2.2-2 に示した.

グループ 1 で，最も多くみられた組織型は平滑筋肉腫であり，26 名中 9 名（34.6%）に認められた．また，脂肪肉腫も比較的多く（5/26 名，19.2%），次いで消化管間質腫瘍（3/26 名，11.5%），悪性線維性組織球腫（2/26 名，7.7%）であった．主な原発部位は，腹部（9/26 名，34.6%），後腹膜（5/26 名，19.2%）であり，次いで子宮（3/26 名，11.5%），胸部（2/26 名，7.7%）であった.

グループ 2 で，最も多くみられた組織型は平滑筋肉腫であり（13/28 名，46.4%），次いで線維肉腫（3/28 名，10.7%），滑膜肉腫及び子宮内膜間質肉腫（各 2/28 名，7.1%）であった．最も多くみられた原発部位は子宮（7/28 名，25.0%）であり，次いで腹部，大腿部及び下肢（各 4/28 名，14.3%），顔面，胸部及び後腹膜（各 2/28 名，7.1%）であった.

表 2.7.6.14.2.2-2　悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位

| | Group 1 (n=26) | | Group 2 (n=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| **Histology** | | | | |
| Leiomyosarcoma | 9 | 34.6 | 13 | 46.4 |
| Liposarcoma | 5 | 19.2 | 1 | 3.6 |
| Fibrosarcoma | 1 | 3.8 | 3 | 10.7 |
| GIST | 3 | 11.5 | 1 | 3.6 |
| Malignant fibrous histiocytoma | 2 | 7.7 | 1 | 3.6 |
| Synovial sarcoma | 1 | 3.8 | 2 | 7.1 |
| Angiosarcoma including hemangiopericytoma | 1 | 3.8 | 1 | 3.6 |
| Neurogenic sarcoma-schwannoma | 1 | 3.8 | 1 | 3.6 |
| Sarcoma unclassified | 1 | 3.8 | 1 | 3.6 |
| Endometrial stromal sarcoma | . | . | 2 | 7.1 |
| Miscellaneous | . | . | 2 | 7.1 |
| Rhabdomyosarcoma | 1 | 3.8 | . | . |
| Carcinosarcoma | 1 | 3.8 | . | . |
| **Primary tumor location** | | | | |
| Visceral intra-abdominal | 9 | 34.6 | 4 | 14.3 |
| Uterus | 3 | 11.5 | 7 | 25.0 |
| Retroperitoneal | 5 | 19.2 | 2 | 7.1 |
| Lower leg | 1 | 3.8 | 4 | 14.3 |
| Visceral intra-thoracic | 2 | 7.7 | 2 | 7.1 |
| Thigh | 1 | 3.8 | 4 | 14.3 |
| Face | . | . | 2 | 7.1 |
| Neck | 1 | 3.8 | . | . |
| Breast | 1 | 3.8 | . | . |
| Knee | 1 | 3.8 | . | . |
| Spine | 1 | 3.8 | . | . |
| Mediastinum | 1 | 3.8 | . | . |
| Buttock | . | . | 1 | 3.6 |
| Axilla | . | . | 1 | 3.6 |
| Pelvic bone | . | . | 1 | 3.6 |

GIST, gastrointestinal sarcoma.

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 16

STS の病変部位を表 2.7.6.14.2.2-3 に示した.

グループ 1 では，すべての患者がベースライン時に病変部位を有し，1 名あたりの病変部位数の中央値は 2 ヶ所であった．主な病変部位は肺（42.3%），肝（38.5%），軟部組織（30.8%）であった.

グループ 2 では, 1 名あたりの病変部位数の中央値は 2 ヶ所であった. 主な病変部位は肺（82.1%），肝及び軟部組織（各 21.4%）であった.

表 2.7.6.14.2.2-3　悪性軟部腫瘍の病変部位

| | Group 1 | | Group 2 | |
|---|---|---|---|---|
| | No. of sites (n=26) | % | No. of sites (n=28) | % |
| **Number of metastatic disease sites** | | | | |
| Median | 2 | | 2 | |
| Range | 1-6 | | 0-4 | |
| Patients | | | | |
| 0 sites | . | . | 1 | 3.6 |
| 1 site | 12 | 46.2 | 12 | 42.9 |
| 2 sites | 9 | 34.6 | 9 | 32.1 |
| ≥ 3 sites | 5 | 19.2 | 6 | 21.4 |
| **Sites of disease at baseline** | | | | |
| Bone | 2 | 7.7 | 1 | 3.6 |
| Liver | 10 | 38.5 | 6 | 21.4 |
| Lung | 11 | 42.3 | 23 | 82.1 |
| Lymph nodes | 5 | 19.2 | 1 | 3.6 |
| Pleura | 3 | 11.5 | 3 | 10.7 |
| Soft tissue | 8 | 30.8 | 6 | 21.4 |
| Other | 6 | 23.1 | 8 | 28.6 |
| **Bulky disease*** | | | | |
| Yes | 6 | 23.1 | 11 | 39.3 |
| No | 20 | 76.9 | 17 | 60.7 |

* > 10cm in unidimensional lesions, > 10cm in any dimension, or $50cm^2$ in the product of both dimensions in bidimensional lesions.

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 17

前治療を表 2.7.6.14.2.2-4 に示した.

グループ 1 では，すべての患者に手術歴及び化学療法の前治療歴があり，化学療法の大部分（73.1%）は進行期に実施され，術後補助化学療法のみを受けた患者は 7 名（26.9%）であった．大部分の患者（80.8%）はアントラサイクリン系薬剤とイホスファミドの併用療法を 1 レジメン受けていた．3 剤以上の化学療法剤の投与を受けた患者は 10 名（38.5%）であり，使用薬剤数の中央値は 2 剤（範囲：1～3 剤）であった.

グループ 2 では，すべての患者に手術歴及び化学療法の前治療歴があり，化学療法の大部分（67.9%）は進行期に実施された．大部分の患者（96.4%）がアントラサイクリン系薬剤とイホスファミドの併用療法を受けていた．22 名（78.6%）が 3 剤以上の化学療法剤の投与を受けており，使用薬剤数の中央値は 4 剤（範囲：2～7 剤）であった.

表 2.7.6.14.2.2-4 前治療

| | Group 1 (n=26) | | Group 2 (n=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| **Radiotherapy** | 7 | 26.9 | 17* | 60.7 |
| **Surgery** | 26 | 100.0 | 28 | 100.0 |
| **Chemotherapy** | 26 | 100.0 | 28 | 100 |
| Advanced | 19 | 73.1 | 19 | 67.9 |
| Adjuvant | 7 | 26.9 | . | . |
| Both | . | . | 9 | 32.1 |
| **No. of lines of chemotherapy** | | | | |
| Median | 1 | . | 2 | . |
| Range | 1-1 | . | 2-6 | . |
| 1 | 26 | 100 | . | . |
| 2 | . | . | 15 | 53.6 |
| > 2 | . | . | 13 | 46.4 |
| **No. of chemotherapy agents** | | | | |
| Median | 2 | . | 4 | . |
| Range | 1-3 | . | 2-7 | . |
| 1 | 4 | 15.4 | . | . |
| 2 | 12 | 46.2 | 6 | 21.4 |
| > 2 | 10 | 38.5 | 22 | 78.6 |
| **Prior chemotherapy agents** | | | | |
| Anthracyclines | 25 | 96.2 | 28 | 100.0 |
| Dacarbazine | 5 | 19.2 | 11 | 39.3 |
| Ifosfamide | 22 | 84.6 | 27 | 96.4 |
| Anthracycline + ifosfamide +/- other | 21 | 80.8 | 27 | 96.4 |
| **Time from diagnosis to ET-743 treatment (months)** | | | | |
| Median | 23.9 | . | 26.7 | . |
| Range | 4.0-182.3 | . | 5.3-122.3 | . |
| < 12 months | 7 | 26.9 | 4 | 14.3 |
| 12-24 months | 6 | 23.1 | 8 | 28.6 |
| ≥ 24 months | 13 | 50.0 | 16 | 57.1 |
| **Time from start of last chemotherapy to ET-743 treatment (months)** | | | | |
| Median | 8.6 | . | 3.9 | . |
| Range | 2.3-48.8 | . | 1.4-18.0 | . |
| **Time from last dose of previous chemotherapy to ET-743 (months)** | | | | |
| Median | 5.0 | . | 2.0 | . |
| Range | 0.9-46.8 | . | 0.9-13.3 | . |

* Six patients from Group 2 had abdominopelvic irradiation.

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 18

## 2.7.6.14.3 治験薬の投与状況

治験薬の投与サイクル数を表 2.7.6.14.3-1 に，治験薬の投与状況を表 2.7.6.14.3-2 に示した.

グループ 1 では，1～2 サイクル投与した患者は約半数の 12/26 名（46.2%）であり，5 サイクル以上投与した患者は 7/26 名 (26.9%) であった. 投与サイクル数の中央値は 3.0 (範囲 : 1.0～10.0) であった. Dose intensity の中央値は 475.8 μg/m²/week であり , relative dose intensity の中央値は 95.2% であった.

グループ 2 では，1～2 サイクル投与した患者は 13/28 名（46.4%）であり，5 サイクル以上投与した患者は 12/28 名（42.9%）であった．投与サイクル数の中央値は 3.5（範囲：1.0～20.0）であった．Dose intensity の中央値は 436.8 μg/m²/week であり，relative dose intensity の中央値は 87.4%であった．

表 2.7.6.14.3-1　治験薬の投与サイクル数

| Number of cycles | Group | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Group 1 (n=26) | | Group 2 (n=28) | |
| | n | % | n | % |
| 1 | 1 | 3.8 | 4 | 14.3 |
| 2 | 11 | 42.3 | 9 | 32.1 |
| 3 | 4 | 15.4 | 1 | 3.6 |
| 4 | 3 | 11.5 | 2 | 7.1 |
| 5 | 2 | 7.7 | 2 | 7.1 |
| > 6 | 5 | 19.2 | 10 | 35.7 |
| Total | 26 | 100.0 | 28 | 100.0 |

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 30

表 2.7.6.14.3-2　治験薬の投与状況

| | Median | Min | Max | Mean | Standard deviation |
|---|---|---|---|---|---|
| **Group 1** | | | | | |
| N. of cycles | 3.0 | 1.0 | 10.0 | 3.8 | 2.5 |
| Dose intensity (μg/m²/week) | 475.8 | 300.9 | 512.2 | 436.7 | 73.1 |
| Total dose (μg/m²) | 4150.1 | 1500.0 | 15061.7 | 5426.8 | 3626.2 |
| Relative dose intensity (%) | 95.2 | 60.2 | 102.4 | 87.3 | 14.6 |
| **Group 2** | | | | | |
| N. of cycles | 3.5 | 1.0 | 20.0 | 4.6 | 4.0 |
| Dose intensity (μg/m²/week) | 436.8 | 196.0 | 503.3 | 417.9 | 86.9 |
| Total dose (μg/m²) | 4453.7 | 1479.3 | 20659.7 | 6122.7 | 4536.6 |
| Relative dose intensity (%) | 87.4 | 39.2 | 100.7 | 83.6 | 17.4 |

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 31

治験薬の減量状況を表 2.7.6.14.3-3 に示した．

グループ 1 では，8 名が合計 9 サイクルで本剤を減量した．1 サイクルで減量したのは 7 名，2 サイクルで減量したのは 1 名であった．

グループ 2 では，10 名が合計 11 サイクルで本剤を減量した．1 サイクルで減量したのは 9 名，2 サイクルで減量したのは 1 名であった．

表 2.7.6.14.3-3 治験薬の減量状況

| | Group 1 | | Group 2 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| **Cycles*** | 72 | 100.0 | 100 | 100.0 |
| **Cycles with dose reductions** | 9 | 12.5 | 11 | 11.0 |
| **No. of patients with dose reductions** | | | | |
| 0 | 17 | 68.0 | 14 | 58.3 |
| 1 | 7 | 28.0 | 9 | 37.5 |
| 2 | 1 | 4.0 | 1 | 4.2 |

*Excluding first cycle.

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 36

次サイクルの投与延期状況を表 2.7.6.14.3-4 に示した.

グループ 1 では，26 名のうち 1 回以上次サイクルの投与を延期した患者は 15 名（57.7%）であった. 2 サイクル以上投与された患者 25 名のうち, 1 回の次サイクルの投与延期は 6 名（24.0%），2 回の延期は 2 名（8.0%），3 回以上の延期は 7 名（28.0%）であった.

グループ 2 では，28 名のうち 1 回以上次サイクルの投与を延期した患者は 18 名（64.3%）であった. 2 サイクル以上投与された患者 24 名のうち, 1 回の次サイクルの投与延期は 6 名（25.0%），2 回の延期は 2 名（8.3%），3 回以上の延期は 10 名（41.7%）であった.

表 2.7.6.14.3-4 次サイクルの投与延期状況

| Number of cycles | Group | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Group 1 | | Group 2 | |
| | n | % | n | % |
| **0** | 10 | 40.0 | 6 | 25.0 |
| **1** | 6 | 24.0 | 6 | 25.0 |
| **2** | 2 | 8.0 | 2 | 8.3 |
| **> 2** | 7 | 28.0 | 10 | 41.7 |
| **Total** | 25 | 100.0 | 24 | 100.0 |

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 32

## 2.7.6.14.4 薬物動態

薬物動態解析用検体を 23 名の患者から 39 サイクルで採取した．このうち，21 名の患者の 31 サイクル分が解析対象となった．個々の第 II 相試験での検体数が少ないため，本試験の薬物動態結果は別の薬物動態解析報告書で他の試験とまとめて報告することとした.

## 2.7.6.14.5 有効性の評価

### 2.7.6.14.5.1 奏効率

独立画像評価機関による奏効率を表 2.7.6.14.5.1-1 に示した.

グループ 1 では，完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）に達した患者はいなかった．第 1 段階で治験責任医師により 1 名が PR と判定されたことから第 2 段階の登録を進めたが，この患者は独立画像評価機関判定の結果，44.4%の縮小で病勢安定（SD）であった．最終的に SD を示したの

は 26 名のうち 13 名（50.0%）であり，このうち 25%を超える腫瘍縮小が 2 名に認められた．1 名が評価不能であった．

グループ 2 では，PR に達したのは 28 名のうち 2 名（7.1%）であった．SD は 9 名（32.1%），PD は 15 名（53.6%）であった．SD の 9 名のうち 25%を超える腫瘍縮小が 2 名に認められた．2 名が評価不能であった．

表 2.7.6.14.5.1-1　奏効率（独立画像評価機関，ITT 集団）

| Response | Group | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 | | 2 | |
| | n | %* | n | % |
| Partial response | . | . | 2 | 7.1 |
| Stable disease | 13 | 50.0 | 9 | 32.1 |
| Progressive disease | 12 | 46.2 | 15 | 53.6 |
| Non-evaluable | 1 | 3.8 | 2 | 7.1 |
| Total | 26 | 100.0 | 28 | 100.0 |
| Overall response rate | 0 | 0 (0.0-13.2) | 2 | 7.1 (0.9-23.5) |

*Except for overall response rate where % and CI 95% are shown.

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 24

## 2.7.6.14.5.2　無増悪生存期間

PFS を表 2.7.6.14.5.2-1 及び図 2.7.6.14.5.2-1 に示した．

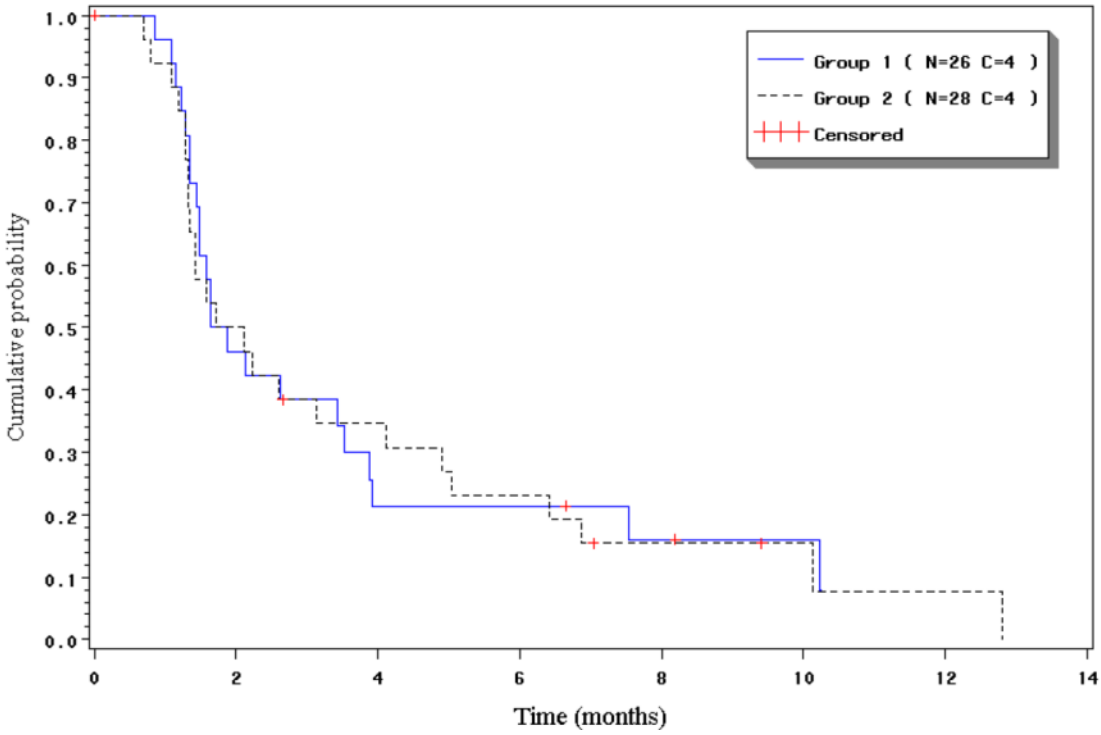
グループ 1 では，PFS の中央値は 1.8 ヶ月（95% CI : 1.5～3.5 ヶ月）であり，3，6 及び 12 ヶ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 38.5%，21.4%及び 8.0%であった．

グループ 2 では，PFS の中央値は 1.9 ヶ月（95% CI : 1.3～4.1 ヶ月）であり，3，6 及び 12 ヶ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 38.5%，23.1%及び 7.7%であった．

表 2.7.6.14.5.2-1　無増悪生存期間（独立画像評価機関）

| | Group 1 | Group 2 |
|---|---|---|
| N | 26 | 28 |
| Censored | 4 | 4 |
| Median (months) | 1.8 (CI 95%, 1.5-3.5) | 1.9 (CI 95%, 1.3-4.1) |
| PFS at 3 months | 38.5% (CI 95%, 19.8-57.2) | 38.5% (CI 95%, 19.8-57.2) |
| PFS at 6 months | 21.4% (CI 95%, 5.1-37.6) | 23.1% (CI 95%, 6.9-39.3) |
| PFS at 12 months | 8.0% (CI 95%, 0-21.5%) | 7.7% (CI 95%, 0-20.4) |

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 27




第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Figure 3

図 2.7.6.14.5.2-1　無増悪生存期間

## 2.7.6.14.5.3　　全生存期間

全生存期間（OS）を表 2.7.6.14.5.3-1 及び図 2.7.6.14.5.3-1 に示した.

グループ 1 では，追跡調査期間の中央値 35.7 ヶ月では，OS の中央値は 13.8 ヶ月（95% CI : 6.9～26.6 ヶ月）であり，12 ヶ月及び 24 ヶ月時点の全生存率はそれぞれ 53.9%及び 42.3%であった.

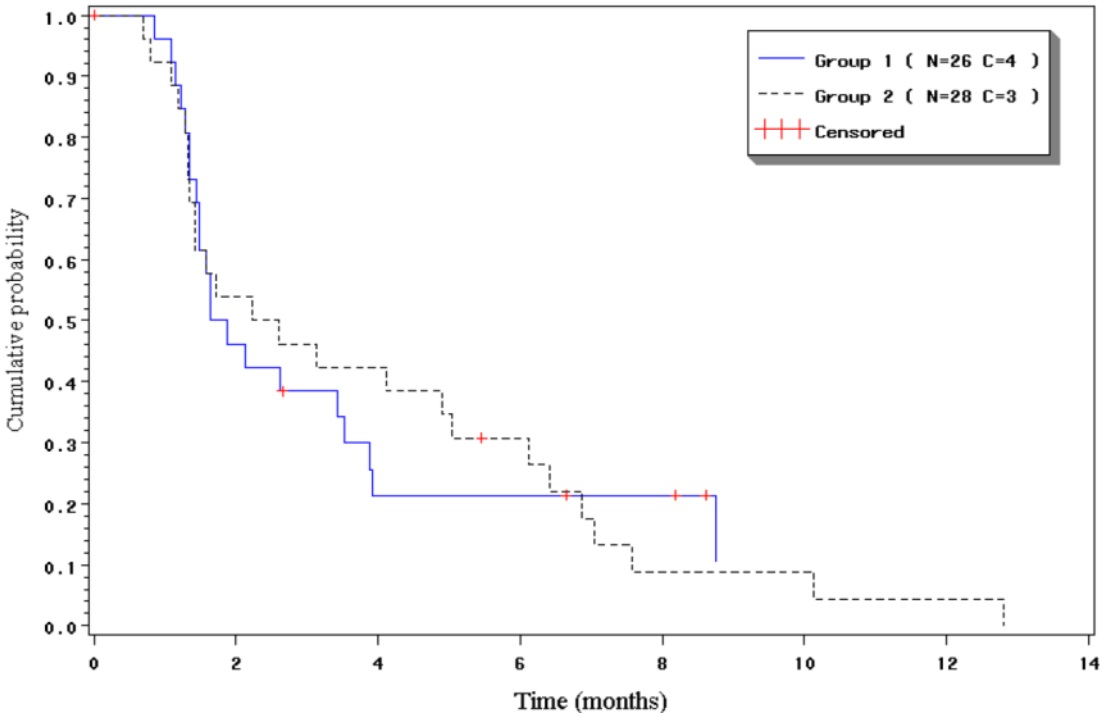
グループ 2 では，追跡調査期間の中央値 30.7 ヶ月では，OS の中央値は 10.7 ヶ月（95% CI : 4.4～17.2 ヶ月）であり，12 ヶ月及び 24 ヶ月時点の全生存率はそれぞれ 44.5%及び 28.3%であった. PR を示した 2 名の OS は，24.2 ヶ月及び 30.7 ヶ月であった.

表 2.7.6.14.5.3-1　全生存期間

| | Group 1 | Group 2 |
|---|---|---|
| **n** | 26 | 28 |
| **Censored** | 4 | 7 |
| **Median (months)** | 13.8 (CI 95%, 6.9-26.6) | 10.7 (CI 95%, 4.4-17.2) |
| **OS at 12 months** | 53.9% (CI 95%, 34.7-73.0) | 44.5% (CI 95%, 25.6-63.5) |
| **OS at 24 months** | 42.3% (CI 95%, 23.3-61.3) | 28.3% (CI 95%, 10.9-45.8) |

OS, overall survival.

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 29




第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Figure 4

図 2.7.6.14.5.3-1 全生存期間

## 2.7.6.14.6 安全性の評価

### 2.7.6.14.6.1 有害事象

グループ 1 及びグループ 2 の有害事象をそれぞれ表 2.7.6.14.6.1-1 及び表 2.7.6.14.6.1-2 に示した.

表 2.7.6.14.6.1-1 有害事象（グレード別発現割合，グループ 1，n＝26）

| | | Grade | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Cardiac disorders** | Angina pectoris | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Arrhythmia NOS | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Palpitations | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Eye disorders** | Diplopia | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Visual acuity reduced | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Gastrointestinal disorders** | Abdominal pain NOS | 21 | 80.8 | 4 | 15.4 | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Abdominal pain upper | 24 | 92.3 | 2 | 7.7 | . | . | . | . | . | . |
| | Ascites | 25 | 96.2 | . | . | . | . | 1 | 3.8 | . | . |
| | Constipation | 13 | 50.0 | 10 | 38.5 | 3 | 11.5 | . | . | . | . |
| | Diarrhea NOS | 22 | 84.6 | 3 | 11.5 | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Dyspepsia | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Gastrointestinal hemorrhage NOS | 25 | 96.2 | . | . | . | . | 1 | 3.8 | . | . |
| | Gastrointestinal pain | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Hiccups | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Intestinal obstruction NOS | 25 | 96.2 | . | . | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Nausea | 4 | 15.4 | 12 | 46.2 | 8 | 30.8 | 2 | 7.7 | . | . |
| | Stomatitis | 24 | 92.3 | 2 | 7.7 | . | . | . | . | . | . |
| | Vomiting NOS | 13 | 50.0 | 8 | 30.8 | 2 | 7.7 | 2 | 7.7 | 1 | 3.8 |

表 2.7.6.14.6.1-1 有害事象（グレード別発現割合，グループ 1，n＝26）（続き）

| | | Grade | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **General disorders and administration site conditions** | Chest pain | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Condition aggravated | 25 | 96.2 | . | . | . | . | 1 | 3.8 | . | . |
| | Fatigue | 6 | 23.1 | 7 | 26.9 | 8 | 30.8 | 3 | 11.5 | 2 | 7.7 |
| | Injection site pain | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Edema NOS | 25 | 96.2 | . | . | . | . | 1 | 3.8 | . | . |
| | Edema peripheral | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Pain NOS | 23 | 88.5 | 3 | 11.5 | . | . | . | . | . | . |
| | Pyrexia | 20 | 76.9 | . | . | 5 | 19.2 | 1 | 3.8 | . | . |
| **Hepatobiliary disorders** | Hepatic cirrhosis NOS | 25 | 96.2 | . | . | . | . | . | . | 1 | 3.8 |
| **Infections and infestations** | Abscess NOS | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Bacteriuria NOS | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Cellulitis | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Infection NOS | 23 | 88.5 | 2 | 7.7 | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Injection site infection | 24 | 92.3 | 1 | 3.8 | . | . | 1 | 3.8 | . | . |
| | Nasopharyngitis | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Skin infection NOS | 25 | 96.2 | . | . | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| **Investigations** | Weight decreased | 24 | 92.3 | 2 | 7.7 | . | . | . | . | . | . |
| **Metabolism and nutrition disorders** | Anorexia | 21 | 80.8 | 2 | 7.7 | 2 | 7.7 | 1 | 3.8 | . | . |
| | Diabetes mellitus aggravated | 25 | 96.2 | . | . | . | . | 1 | 3.8 | . | . |
| | Hyperuricemia | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | Arthralgia | 24 | 92.3 | 2 | 7.7 | . | . | . | . | . | . |
| | Back pain | 23 | 88.5 | 2 | 7.7 | . | . | 1 | 3.8 | . | . |
| | Myalgia intercostal | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Neck pain | 24 | 92.3 | . | . | 2 | 7.7 | . | . | . | . |
| | Pain in limb | 24 | 92.3 | 2 | 7.7 | . | . | . | . | . | . |
| | Pathological fracture | 25 | 96.2 | . | . | . | . | 1 | 3.8 | . | . |
| | Rhabdomyolysis | 24 | 92.3 | . | . | . | . | . | . | 2 | 7.7 |
| **Nervous system disorders** | Akathisia | 25 | 96.2 | . | . | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Cervical root pain | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Dizziness (excl vertigo) | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Encephalopathy NOS | 25 | 96.2 | . | . | . | . | 1 | 3.8 | . | . |
| | Headache NOS | 18 | 69.2 | 7 | 26.9 | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Paralysis NOS | 25 | 96.2 | . | . | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Peripheral sensory neuropathy | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Syncope | 25 | 96.2 | . | . | . | . | 1 | 3.8 | . | . |
| **Psychiatric disorders** | Anxiety | 23 | 88.5 | 2 | 7.7 | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Depression NOS | 24 | 92.3 | 1 | 3.8 | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Insomnia | 24 | 92.3 | 2 | 7.7 | . | . | . | . | . | . |
| **Renal and urinary disorders** | Dysuria | 24 | 92.3 | 1 | 3.8 | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Renal failure acute | 25 | 96.2 | . | . | . | . | . | . | 1 | 3.8 |

表 2.7.6.14.6.1-1 有害事象（グレード別発現割合，グループ 1，n＝26）（続き）

| | | Grade | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| | Renal failure NOS | 25 | 96.2 | . | . | . | . | 1 | 3.8 | . | . |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | Breath sounds decreased | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Cough | 21 | 80.8 | 4 | 15.4 | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Dyspnea exertional | 25 | 96.2 | . | . | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Dyspnea NOS | 19 | 73.1 | 4 | 15.4 | 2 | 7.7 | . | . | 1 | 3.8 |
| | Lung disorder NOS | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Pleural effusion | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | Alopecia | 24 | 92.3 | . | . | 2 | 7.7 | . | . | . | . |
| | Night sweats | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Pruritus NOS | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Rash erythematous | 25 | 96.2 | . | . | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| **Vascular disorders** | Hot flushes NOS | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Hypotension NOS | 24 | 92.3 | 2 | 7.7 | . | . | . | . | . | . |
| | Varicose veins NOS | 25 | 96.2 | . | . | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Venous thrombosis NOS limb | 25 | 96.2 | . | . | 1 | 3.8 | . | . | . | . |

NOS, not otherwise specified.
Toxicities related with laboratory values are shown in Section 6.4.

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 72

表 2.7.6.14.6.1-2 有害事象（グレード別発現割合，グループ 2，n＝28）

| | | Grade | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Cardiac disorders** | Bradycardia NOS | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Cardiac failure NOS | 27 | 96.4 | . | . | . | . | 1 | 3.6 | . | . |
| | Palpitations | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Pulmonary edema NOS | 27 | 96.4 | . | . | . | . | 1 | 3.6 | . | . |
| | Tachycardia NOS | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Ventricular arrhythmia NOS | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| **Eye disorders** | Conjunctivitis | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Eye pain | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Orbital edema | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Vision blurred | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| **Gastrointestinal disorders** | Abdominal distension | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Abdominal pain NOS | 22 | 78.6 | 3 | 10.7 | 2 | 7.1 | 1 | 3.6 | . | . |
| | Abdominal pain upper | 21 | 75.0 | 5 | 17.9 | 2 | 7.1 | . | . | . | . |
| | Constipation | 21 | 75.0 | 1 | 3.6 | 6 | 21.4 | . | . | . | . |
| | Diarrhea NOS | 25 | 89.3 | 2 | 7.1 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Dry mouth | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Dyspepsia | 24 | 85.7 | 2 | 7.1 | 2 | 7.1 | . | . | . | . |
| | Hiccups | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Intestinal obstruction NOS | 27 | 96.4 | . | . | . | . | 1 | 3.6 | . | . |
| | Nausea | 5 | 17.9 | 11 | 39.3 | 10 | 35.7 | 2 | 7.1 | . | . |
| | Rectal hemorrhage | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Stomatitis | 25 | 89.3 | 2 | 7.1 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Vomiting NOS | 8 | 28.6 | 9 | 32.1 | 9 | 32.1 | 2 | 7.1 | . | . |
| **General disorders and administration site conditions** | Chest pain | 20 | 71.4 | 4 | 14.3 | 4 | 14.3 | . | . | . | . |
| | Fatigue | 1 | 3.6 | 3 | 10.7 | 20 | 71.4 | 4 | 14.3 | . | . |
| | Injection site pain | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Injection site reaction NOS | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Edema NOS | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Edema peripheral | 24 | 85.7 | 3 | 10.7 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Pain NOS | 23 | 82.1 | 3 | 10.7 | . | . | 2 | 7.1 | . | . |
| | Pyrexia | 18 | 64.3 | 5 | 17.9 | 5 | 17.9 | . | . | . | . |
| **Immune system disorders** | Hypersensitivity NOS | 26 | 92.9 | 2 | 7.1 | . | . | . | . | . | . |
| **Infections and infestations** | Bronchitis NOS | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Infection NOS | 26 | 92.9 | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Influenza | 28 | 100.0 | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | Nasopharyngitis | 26 | 92.9 | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Upper respiratory tract infection NOS | 27 | 96.4 | . | . | . | . | 1 | 3.6 | . | . |
| | Urinary tract infection NOS | 25 | 89.3 | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | . | . |
| | Vaginal infection NOS | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| **Investigations** | Electrocardiogram abnormal NOS | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Weight decreased | 26 | 92.9 | 2 | 7.1 | . | . | . | . | . | . |
| | Weight increased | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| **Metabolism and nutrition disorders** | Anorexia | 20 | 71.4 | 7 | 25.0 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |

表 2.7.6.14.6.1-2　有害事象（グレード別発現割合，グループ 2，n＝28）（続き）

| | | Grade | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | Arthralgia | 22 | 78.6 | 3 | 10.7 | 3 | 10.7 | . | . | . | . |
| | Back pain | 21 | 75.0 | 3 | 10.7 | 3 | 10.7 | 1 | 3.6 | . | . |
| | Groin pain | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Muscle cramps | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Myalgia | 26 | 92.9 | . | . | 2 | 7.1 | . | . | . | . |
| | Pain in limb | 24 | 85.7 | 3 | 10.7 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| **Nervous system disorders** | Dysphonia | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Headache NOS | 21 | 75.0 | 3 | 10.7 | 3 | 10.7 | 1 | 3.6 | . | . |
| | Paresthesia | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Parosmia | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Peripheral sensory neuropathy | 25 | 89.3 | 2 | 7.1 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| **Psychiatric disorders** | Anxiety | 22 | 78.6 | 3 | 10.7 | 2 | 7.1 | 1 | 3.6 | . | . |
| | Depression NOS | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Insomnia | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| **Renal and urinary disorders** | Bladder disorder NOS | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Cystitis hemorrhagic | 27 | 96.4 | . | . | . | . | 1 | 3.6 | . | . |
| | Hydronephrosis | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Renal failure NOS | 26 | 92.9 | . | . | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | . | . |
| **Reproductive system and breast disorders** | Vaginal hemorrhage | 26 | 92.9 | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Vulvovaginal dryness | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | Cough | 23 | 82.1 | 2 | 7.1 | 3 | 10.7 | . | . | . | . |
| | Dyspnea NOS | 15 | 53.6 | 5 | 17.9 | 5 | 17.9 | 2 | 7.1 | 1 | 3.6 |
| | Pharyngitis | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Pneumonitis NOS | 27 | 96.4 | . | . | . | . | . | . | 1 | 3.6 |
| | Respiratory failure | 27 | 96.4 | . | . | . | . | . | . | 1 | 3.6 |
| | Rhinitis NOS | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Throat irritation | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | Alopecia | 24 | 85.7 | 2 | 7.1 | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | . | . |
| | Face edema | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Skin necrosis | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| **Vascular disorders** | Hypotension NOS | 26 | 92.9 | 2 | 7.1 | . | . | . | . | . | . |
| | Pallor | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Thrombosis | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |

NOS, not otherwise specified.
Toxicities related with laboratory values are shown in Section 6.4.

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 74

## 2.7.6.14.6.2　副作用

グループ 1 及びグループ 2 の副作用をそれぞれ表 2.7.6.14.6.2-1 及び表 2.7.6.14.6.2-2 に示した．

有害事象と治験薬の因果関係は「関係あり」，「多分関係あり」，「可能性あり」，「多分関係なし」「関係なし」の 5 段階で判定し，治験責任医師が治験薬と有害事象の因果関係を「可能性あり」，「多分関係あり」，「関係あり」と判断した有害事象を本試験の副作用とした．

ほとんどの副作用は軽度又は中等度（グレード 1 又は 2）であり，投与継続が可能であった．グレード 3 又は 4 の主な副作用は疲労（グループ 1：5 名，19.2%，グループ 2：3 名，10.7%），嘔気（グループ 1：2 名，7.7%，グループ 2：2 名，7.1%）及び嘔吐（グループ 1：3 名，11.5%，グ

ループ 2：2 名，7.1%）であった．また，グループ 1 で，グレード 4 の横紋筋融解が 2 名（7.7%）に認められた．

表 2.7.6.14.6.2-1　副作用（グレード別発現割合，グループ 1）

| | | Grade | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Gastrointestinal disorders** | Abdominal pain NOS | 24 | 92.3 | 1 | 3.8 | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Constipation | 24 | 92.3 | 1 | 3.8 | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| | Diarrhea NOS | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Hiccups | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Nausea | 5 | 19.2 | 11 | 42.3 | 8 | 30.8 | 2 | 7.7 | . | . |
| | Stomatitis | 24 | 92.3 | 2 | 7.7 | . | . | . | . | . | . |
| | Vomiting NOS | 14 | 53.8 | 8 | 30.8 | 1 | 3.8 | 2 | 7.7 | 1 | 3.8 |
| **General disorders and administration site conditions** | Fatigue | 6 | 23.1 | 7 | 26.9 | 8 | 30.8 | 3 | 11.5 | 2 | 7.7 |
| **Hepatobiliary disorders** | Hepatic cirrhosis NOS | 25 | 96.2 | . | . | . | . | . | . | 1 | 3.8 |
| **Infections and infestations** | Abscess NOS | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Cellulitis | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Metabolism and nutrition disorders** | Anorexia | 21 | 80.8 | 2 | 7.7 | 2 | 7.7 | 1 | 3.8 | . | . |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | Pain in limb | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Rhabdomyolysis | 24 | 92.3 | . | . | . | . | . | . | 2 | 7.7 |
| **Nervous system disorders** | Headache NOS | 24 | 92.3 | 1 | 3.8 | 1 | 3.8 | . | . | . | . |
| **Renal and urinary disorders** | Renal failure acute | 25 | 96.2 | . | . | . | . | . | . | 1 | 3.8 |
| | Renal failure NOS | 25 | 96.2 | . | . | . | . | 1 | 3.8 | . | . |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | Pruritus NOS | 25 | 96.2 | 1 | 3.8 | . | . | . | . | . | . |

NOS, not otherwise specified.
Toxicities related with laboratory values are shown in Section 6.4.
第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 37

表 2.7.6.14.6.2-2　副作用（グレード別発現割合，グループ 2）

| | | Grade | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Eye disorders** | Conjunctivitis | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Vision blurred | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| **Gastrointestinal disorders** | Diarrhea NOS | 26 | 92.9 | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Dry mouth | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Dyspepsia | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Nausea | 6 | 21.4 | 11 | 39.3 | 9 | 32.1 | 2 | 7.1 | . | . |
| | Stomatitis | 25 | 89.3 | 2 | 7.1 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| | Vomiting NOS | 12 | 42.9 | 6 | 21.4 | 8 | 28.6 | 2 | 7.1 | . | . |
| **General disorders and administration site conditions** | Fatigue | 5 | 17.9 | 2 | 7.1 | 18 | 64.3 | 3 | 10.7 | . | . |
| | Pyrexia | 26 | 92.9 | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| **Immune system disorders** | Hypersensitivity NOS | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| **Investigations** | Weight decreased | 26 | 92.9 | 2 | 7.1 | . | . | . | . | . | . |
| **Metabolism and nutrition disorders** | Anorexia | 22 | 78.6 | 5 | 17.9 | 1 | 3.6 | . | . | . | . |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | Myalgia | 26 | 92.9 | . | . | 2 | 7.1 | . | . | . | . |
| **Nervous system disorders** | Headache NOS | 24 | 85.7 | 1 | 3.6 | 2 | 7.1 | 1 | 3.6 | . | . |
| | Parosmia | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Peripheral sensory neuropathy | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | Throat irritation | 27 | 96.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | . | . |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | Alopecia | 26 | 92.9 | 2 | 7.1 | . | . | . | . | . | . |
| | Skin necrosis | 27 | 96.4 | . | . | 1 | 3.6 | . | . | . | . |

NOS, not otherwise specified.
Toxicities related with laboratory values are shown in Section 6.4.

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 39

## 2.7.6.14.6.3　死亡例

早期の死亡例を含む重篤な有害事象を表 2.7.6.14.6.4-1 に示した.

グループ 1 では，試験期間中に死亡した 22 名中 13 名（59.1%）が疾患進行による死亡であった．早期の死亡は 3 名であり（2 サイクル投与後），このうち副作用による死亡は 2 名であった.

副作用により死亡した 1 名は，食道静脈瘤からの出血に続発して肝性脳症，進行性の腹水，腸閉塞，腎不全を発症し，昏睡状態となり死亡した．治験薬との因果関係が「可能性あり」と判断された 2 つの副作用（血小板減少症及び出血）から完全に回復していなかったことから，死亡と治験薬との関連は否定できないと判断された. 他の 1 名は治験薬との因果関係が「多分関係あり」と判断された横紋筋融解，急性腎不全，発熱性好中球減少症及び血小板減少症にて入院し，その後死亡した.

グループ 2 では，試験期間中に死亡した 21 名中 17 名（81.0%）が疾患進行による死亡であった．早期の死亡は 1 名であり（1 サイクル投与後），治験薬との関連はなく，疾患進行によるものであった.

### 2.7.6.14.6.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.14.6.4-1 に示した.

グループ 1 では，重篤な副作用は 5 名（19.2%）に 11 件認められた．重篤な副作用の発熱性好中球減少症を発現した 3 名のうち, 1 名では血小板減少症及び貧血を伴い, 1 名では血小板減少症, 腎不全，横紋筋融解，肝硬変及び食道静脈瘤出血を伴い，1 名では急性腎不全，横紋筋融解及び血小板減少症を伴っていた．重篤な副作用で投与延期したのは 1 名のみであり，減量した患者はいなかった.

グループ 2 では，重篤な副作用は 2 名（7.1%）に 3 件認められた．グレード 3 の発熱性好中球減少症が 1 名に，グレード 3 の嘔気及び嘔吐が 1 名にみられた.

表 2.7.6.14.6.4-1 重篤な有害事象

| Patient | Age | Sex | Dose ($\mu g/m^2$) | Cycle No | Infusion Date (d/m/y) | Event Term (MedDRA PT) | Onset Date (d/m/y) | End date (d/m/y) | Severity (NCI-CTC) | Seriousness | Action taken | Outcome | Causality |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Group 1** | | | | | | | | | | | | | |
| **106S*** | - | F | - | 4 | 12/07/99 | No adverse drug effect | 12/07/99 | 12/07/99 | - | Important medical event | None | - | - |
| **110S** | 49 | M | 1500 | 3 | 13/07/99 | Nausea<br>Vomiting<br>Syncope | 14/07/99 | 14/07/99 | 4<br>3<br>3 | Hospitalization | None | Recovered | Definitive<br>Definitive<br>Not related |
| | | | 1500 | 4 | 03/08/99 | Nausea<br>Vomiting<br>Syncope | 04/08/99 | 04/08/99 | 4<br>3<br>3 | Hospitalization | None | Recovered | Definitive<br>Definitive<br>Not related |
| **111S** | 69 | F | 1500 | 1 | 08/06/99 | Central Line Infection | 12/06/99 | 14/06/99 | 3 | Hospitalization | Treatment. delayed | Recovered | Not related |
| **111S** | 69 | F | 1500 | 2 | 06/07/99 | Fall<br>Disease Progression | 23/07/99<br>23/07/99 | 07/08/99<br>07/08/99 | 3 | Hospitalization | Withdrawn | Death | Unlikely |
| **114S** | 55 | F | 1500 | 2 | 20/07/99 | Febrile Neutropenia<br>Thrombocytopenia<br>Anemia | 30/07/99<br>30/07/99<br>30/07/99 | 03/08/99<br>30/08/99<br>30/08/99 | 4<br>4<br>3 | Hospitalization | None | Recovered<br>Death | Definitive |
| **128S** | 42 | M | 1500 | 2 | 14/12/99 | Tibia fracture | 26/12/99 | 30/12/99 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **138S** | 55 | M | 1500 | 1 | 19/04/00 | Blood Creatinine Increased<br>Febrile Neutropenia<br>Diabetes Mellitus Aggravated<br>Thrombocytopenia | 29/04/00 | 15/05/00<br>12/05/00<br>13/05/00<br>13/05/00 | 3<br>4<br>3<br>3 | Hospitalization | None | Recovered | Unrelated<br>Possible<br>Unlikely<br>Possible |
| **138S** | 55 | M | 1200 | 2 | 23/05/00 | Febrile Neutropenia<br>Thrombocytopenia<br>Renal Failure<br>Rhabdomyolysis<br>Hepatic Cirrhosis<br>Esophageal Varices<br>Hemorrhage | 04/06/00<br>06/06/00<br>06/06/00<br>06/06/00<br>06/06/00<br>19/06/00 | 10/06/00<br>23/06/00<br>23/06/00<br>23/06/00<br>23/06/00<br>23/06/00 | 3<br>3<br>3<br>4<br>4<br>4 | Hospitalization | Treatment delayed | Death | Possible |

表 2.7.6.14.6.4-1　重篤な有害事象（続き）

| Patient | Age | Sex | Dose ($\mu g/m^2$) | Cycle No | Infusion Date (d/m/y) | Event Term (MedDRA PT) | Onset Date (d/m/y) | End date (d/m/y) | Severity (NCI-CTC) | Seriousness | Action taken | Outcome | Causality |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **212S** | 56 | M | 1500 | 2 | 26/05/00 | Rhabdomyolisis<br>Renal Failure Acute<br>Febrile Neutropenia<br>Thrombocytopenia | 03/06/00 | 07/06/00 | 4 | Hospitalization<br>Life threatening | Withdrawn | Death | Probable |
| **347S** | 64 | M | 1500 | 1 | 06/04/00 | Dyspnea<br>Diplopia<br>VI$^{th}$ Nerve Paralysis | 13/04/00 | 14/04/00 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| | | | | 2 | 27/04/00 | Dyspnea<br>Renal Impairment<br>Hepatic Function Abnormal<br>Disease Progression | 01/05/00 | 02/05/00 | 5<br>5<br>3<br>5 | Death | None | Death | Not related<br>Possible<br>Probable<br>Not related |
| **412S** | 54 | M | 1500 | 1 | 26/01/01 | Pyrexia | 18/02/01 | 19/02/01 | 2 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **Group 2** | | | | | | | | | | | | | |
| **127S** | 31 | M | 1500 | 1 | 22/11/99 | Dyspnea<br>Pulmonary edema<br>Lung infection<br>Intestinal Obstruction<br>Abdominal Pain<br>Vomiting | 22/11/99<br>22/11/99<br>22/11/99<br>03/12/99<br>03/12/99<br>0312/99 | 10/12/99<br>02/12/99<br>10/12/99<br>08/12/99<br>04/12/99<br>03/12/99 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **134S** | 56 | F | 1500 | 2 | 06Mar00 | Lung disorder<br>Respiratory failure<br>Cardiac failure<br>Renal failure<br>Pancytopenia<br>Hepatic function Abnormal | 08/03/00<br>08/03/00<br>19/03/00<br>19/03/00<br>13/03/00<br>--/03/00 | 02/05/00<br>02/05/00<br>16/06/00<br>02/05/00<br>UNK<br>UNK | 4<br>3<br>3<br>3<br>3<br>3 | Life threatening<br>Hospitalization | Treatment reduced and delayed | Recovered | Unlikely |
| **135S** | 55 | M | 1200 | 2 | 21/03/00 | Renal Failure<br>Pyrexia<br>Thrombosis<br>Dehydration | 28/03/00 | 10/04/00<br>09/10/04<br>10/04/00<br>10/04/00 | 2 | Hospitalization | None | Recovered | Unlikely |
| **150S** | 62 | F | 1500 | 1 | 29/11/00 | Pyrexia<br>Neutropenia | 09/12/00<br>11/12/00 | 09/12/00<br>22/12/00 | 2<br>2 | Hospitalization | None | Recovered | Unlikely<br>Definitive |
| | | | 1200 | 2 | 26/12/00 | Febrile neutropenia | 03/01/01 | 10/01/01 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Definitive |
| **203S** | 31 | F | 1500 | 1 | 18/11/99 | Nausea<br>Vomiting | 19/11/99 | 24/11/99 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Probable |
| **405S** | 50 | F | 1500 | 2 | 09/10/00 | Pyrexia | 29/10/00 | 31/10/00 | 2 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **406S** | 41 | F | 1500 | 1 | 28/09/00 | Disease progression | 19/10/00 | 19/10/00 | 5 | Hospitalization<br>Death | Withdrawn | Death | Not related |

*Reported in SAE form despite this was a no adverse drug effect. UNK, unknown; d/m/y, day/month/year.

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 41

### 2.7.6.14.6.5　中止に至った有害事象

グループ 1 では，死亡による投与中止は 3 名であり，そのうち 2 名が副作用，1 名が疾患進行による死亡であった．また，非致死的な毒性（グレード 3 の疲労）による投与中止が 1 名であった．

グループ 2 では，死亡による投与中止は 1 名であったが，治験薬との関連はなかった．毒性（嘔吐）による投与中止が 1 名であった．

### 2.7.6.14.6.6　臨床検査値の異常変動

血液毒性を表 2.7.6.14.6.6-1 に，肝毒性を表 2.7.6.14.6.6-2 に示した．

最も多くみられた臨床検査上の毒性は血液毒性及び肝毒性であり，これらは急性かつ可逆的であり，後遺症なく回復し，蓄積毒性は認められなかった．

血液毒性については，以下のとおりであった．

グループ 1 では，最も多くみられたグレード 3 又は 4 の血液毒性は好中球減少症であり，18 名（69.2%）にみられた．発熱性好中球減少症が 3 名にみられ，これらは重篤な副作用として報告された．他の主なグレード 3 又は 4 の血液毒性は，白血球減少症 12 名（46.2%），血小板減少症 4 名（15.4%）であった．グレード 3 の貧血は 4 名（15.4%）でみられたが，グレード 4 の貧血はみられなかった．

グループ 2 では，最も多くみられたグレード 3 又は 4 の血液毒性は好中球減少症であり，14 名（50.0%）にみられた．発熱性好中球減少症が 1 名にみられ，これは重篤な副作用として報告された．他の主なグレード 3 又は 4 の血液毒性は，白血球減少症 13 名（46.4%），血小板減少症 5 名（17.9%），貧血 8 名（28.6%）であった．

表 2.7.6.14.6.6-1　血液毒性（グレード別発現割合）

| | Grade | | | | | | | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n |
| **Group 1** | | | | | | | | | | | |
| **WBC** | 3 | 11.5 | 5 | 19.2 | 6 | 23.1 | 9 | 34.6 | 3 | 11.5 | 26 |
| **Hemoglobin** | 8 | 30.8 | 5 | 19.2 | 9 | 34.6 | 4 | 15.4 | . | . | 26 |
| **Platelets** | 18 | 69.2 | 3 | 11.5 | 1 | 3.8 | 1 | 3.8 | 3 | 11.5 | 26 |
| **Neutrophils** | 3 | 11.5 | 3 | 11.5 | 2 | 7.7 | 9 | 34.6 | 9 | 34.6 | 26 |
| **Group 2** | | | | | | | | | | | |
| **WBC** | 5 | 17.9 | 1 | 3.6 | 9 | 32.1 | 9 | 32.1 | 4 | 14.3 | 28 |
| **Hemoglobin** | 5 | 17.9 | 6 | 21.4 | 9 | 32.1 | 6 | 21.4 | 2 | 7.1 | 28 |
| **Platelets** | 17 | 60.7 | 2 | 7.1 | 4 | 14.3 | . | . | 5 | 17.9 | 28 |
| **Neutrophils** | 7 | 25.0 | 2 | 7.1 | 5 | 17.9 | 6 | 21.4 | 8 | 28.6 | 28 |

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 43

肝毒性については，以下のとおりであった．

グループ 1 では, 最も多くみられたグレード 3 又は 4 の肝毒性はトランスアミナーゼ（AST/ALT）の増加であり，ALT 増加が 16 名（61.5%），AST 増加が 11 名（42.3%）にみられた．他の主なグレード 3 又は 4 の肝毒性は，グレード 3 のビリルビン増加が 4 名（15.4%），グレード 3 の ALP 増加が 1 名（3.8%）であった．

グループ 2 では, 最も多くみられたグレード 3 又は 4 の肝毒性はトランスアミナーゼ（AST/ALT）増加であり，ALT 増加が 15 名（53.6%），AST 増加が 15 名（53.6%）にみられた．また，グレード 3 のビリルビン増加が 3 名（10.7%）にみられ，ALP 増加はみられなかった．

表 2.7.6.14.6.6-2 肝毒性（グレード別発現割合）

| | Grade | | | | | | | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n |
| **Group 1** | | | | | | | | | | | |
| **Total bilirubin** | 15 | 57.7 | . | . | 7 | 26.9 | 4 | 15.4 | . | . | 26 |
| **AP** | 12 | 46.2 | 13 | 50.0 | . | . | 1 | 3.8 | . | . | 26 |
| **AST** | . | . | 7 | 26.9 | 8 | 30.8 | 10 | 38.5 | 1 | 3.8 | 26 |
| **ALT** | 1 | 3.8 | 4 | 15.4 | 5 | 19.2 | 15 | 57.7 | 1 | 3.8 | 26 |
| **Group 2** | | | | | | | | | | | |
| **Total bilirubin** | 19 | 67.9 | . | . | 6 | 21.4 | 3 | 10.7 | . | . | 28 |
| **AP** | 7 | 25.0 | 20 | 71.4 | 1 | 3.6 | . | . | . | . | 28 |
| **AST** | . | . | 6 | 21.4 | 7 | 25.0 | 14 | 50.0 | 1 | 3.6 | 28 |
| **ALT** | . | . | 3 | 10.7 | 10 | 35.7 | 13 | 46.4 | 2 | 7.1 | 28 |

第 5.3.5.2.3 項 ET-B-008-98 (STS) CSR Table 46

## 2.7.6.14.7 結論

本試験では，前治療歴のある 54 名の STS 患者のうち合計 6 名に PR 又はやや奏効（25%～50%の腫瘍縮小）がみられ，本剤の抗腫瘍効果が示された．グループ 1 及びグループ 2 での 6 ヶ月時点の無増悪生存率（Kaplan-Meier 推定値）は，それぞれ 21.4%及び 23.1%であった．これらの値は，European Organization for Research and Treatment of Cancer の STS グループが報告したイホスファミド又はダカルバジン（STS に有効な薬剤とみなされている）による二次療法での 6 ヶ月時点の無増悪生存率 14%を上回っている．更に，本剤の忍容性プロファイルは他の忍容性が良好な化学療法剤と同様であった．

以上のことから，従来の薬剤による化学療法の前治療歴のある STS 患者の二次又は三次療法としての本剤の有効性が示され，忍容性も良好であることが示された．

## 2.7.6.15　ET-B-016-99 試験

### 2.7.6.15.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 表題 | 進行性及び／又は転移性悪性軟部腫瘍患者を対象とした一次療法としてのトラベクテジンの第 II 相試験 |
| 実施国 | 米国 |
| 実施期間 | 開始（初回投与日）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>終了（カットオフ日）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 公表文献 | なし |
| 開発段階 | 第 II 相 |
| 目的 | 主目的：<br>切除不能な進行性又は転移性悪性軟部腫瘍（STS）患者を対象とした一次療法としてのトラベクテジン（以下，本剤）の奏効率［部分奏効（PR）と完全奏効（CR）の割合］を評価する．<br>副次目的：<br>本患者群での本剤の毒性プロファイル及び薬物動態－薬力学的関係の特性を明らかにする． |
| 試験方法 | 本試験は 2 段階デザインを用いたオープン，非ランダム化，多施設共同，第 II 相試験であった．進行性及び／又は転移性 STS の未治療患者に本剤 1500 μg/m$^2$ を 3 週間ごとに 24 時間静脈内点滴投与した．<br>Gehan method に基づいて 2 段階で患者を登録した．第 1 段階では 24 名の評価可能例を確保するために 27 名を登録し治験薬を投与することとした．評価可能例 24 名中 1 名以下しか奏効がみられなかった場合，本試験は終了することとした．評価可能例 24 名中 2 名以上に奏効がみられた場合，第 2 段階として更に 11 名の評価可能例を確保するために，13 名を追加登録し治験薬を投与することとした．評価可能例 35 名中 5 名以上に奏効がみられた場合は更に試験を行えることとした． |
| 患者数 | 計画時：<br>第 1 段階：評価可能例 24 名，第 2 段階：評価可能例 11 名<br>解析時：<br>合計 36 名を登録し，36 名すべてが安全性評価及び有効性の intent-to-treat（ITT）解析対象集団となった．重大な治験実施計画書違反がなく，1 回以上治験薬の投与を受けた 34 名が per-protocol（PP）解析対象集団となった． |
| 選択基準 | 1. 治療開始前に文書による同意を取得している．<br>2. 切除不能な進行性又は転移性 STS であることが組織学的に確認されている．次の STS の組織型を対象とした：線維肉腫，平滑筋肉腫，脂肪肉腫，悪性線維性組織球腫，横紋筋肉腫（多形型），滑膜肉腫，血管肉腫／血管周囲細胞腫，悪性シュワン細胞腫，軟骨肉腫，分類不能肉腫．<br>3. 登録前 4 週間以内に適切に測定された 2 方向測定可能病変［少なくとも 1 方向で径 20 mm 以上のコンピュータ断層撮影（CT）上の病変，径 20×20 mm 以上の臨床的測定可能病変］が非照射部位に少なくとも 1 つある．<br>4. National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）グレード 2 未満の症候性末梢性ニューロパチーを除き，前治療（放射線治療，化学療法，免疫療法）の毒性から完全に回復 |

| | |
|---|---|
| | している.<br>5. 年齢 18 歳以上.<br>6. World Health Organization（WHO）performance status（PS）≦1 又は Karnofsky PS≧80%.<br>7. 3 ヶ月以上の生存が期待される.<br>8. 十分な骨髄予備能，腎・肝機能を有する（治験登録前 1 週間で測定）.<br>・ 好中球数≧$1.5\times10^9$/L<br>・ 血小板数≧$100\times10^9$/L<br>・ クレアチニン≦132 μmol/L（1.5 mg/dL）又はクレアチニンクリアランス≧40 mL/min<br>・ 血清ビリルビン≦ULN（基準値上限）及び総アルカリホスファターゼ（ALP）≦ULN（総 ALP＞ULN の場合，肝型 ALP 及び 5'-ヌクレオチダーゼ＜ULN であること）<br>・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）＜2.5×ULN<br>・ アルブミン＞25 g/L<br>9. 妊娠の可能性のある女性は血清妊娠検査が陰性であること（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center では必要としたが，Dana-Farber/Partners Cancer Care Program では必要としなかった）. |
| 除外基準 | 1. 進行性又は転移性病変に対する化学療法剤による治療歴がある．術前／術後補助化学療法はその後の無病期間が治験薬の初回投与前に少なくとも 12 ヶ月ある場合は許容された.<br>2. 次の STS は対象外とした：消化管間質腫瘍，胎児型及び胞巣型横紋筋肉腫，軟部組織の Ewing 肉腫，軟部組織の骨肉腫，癌肉腫（ミュラー管混合腫瘍を含む），カポジ肉腫，悪性中皮腫.<br>3. 妊婦，授乳婦又は医学的に適切な避妊法を用いていない患者（男性を含む）.<br>4. 登録前 5 年以内に他の腫瘍性疾患の病歴がある（基底細胞癌又は十分治療した子宮頸部上皮内癌を除く）.<br>5. 症候性の（又は既知の）脳又は軟膜・髄膜転移を有する.<br>6. その他の重篤な疾患又は医学的状態を有する：うっ血性心不全又は狭心症（医学的にコントロールされている場合を含む），登録前 1 年以内の心筋梗塞，コントロール不良の動脈性高血圧又は不整脈，重大な神経疾患又は精神障害の病歴，活動性感染症及び臨床的に重要な肝疾患.<br>7. 登録前 30 日以内の他の臨床試験への参加又は治験薬の併用投与.<br>8. 定期的追跡調査のための来院ができない. |
| 用法・用量<br>使用薬剤 | 製剤：本剤は 1 バイアル中にトラベクテジン 250 μg を含む無菌凍結乾燥製剤であった.<br>外来で，本剤 1500 $\mu g/m^2$ を 3 週間ごとに 24 時間静脈内点滴投与した.<br>ロット番号：21785，47429，47430，00I22，00D18 |
| 治療期間 | 本剤の投与は病勢進行（PD），患者の拒否及び／又は容認できない毒性が認められない限り 3 週間ごとに継続した. |
| 評価基準 | 有効性：<br>最低 2 サイクルの治療を受け，病変評価を少なくとも 1 回受けた患者（ITT 集団）は，治療効果について評価可能とした．また，早期 PD を示した患者，治療効果の評価前に疾患進行により死亡した患者又は管理不能な毒性のために投与を中止した患者も，治療効果について評価可能とみなした.<br>病変の評価は CT，X 線検査及び臨床評価により行い，治療中には少なくとも 2 サイクルごとに |

| | |
|---|---|
| | 行った.<br>薬物動態：<br>薬物動態解析用の血液検体は下記の時間に採取した.<br>サイクル 1：投与前，投与開始後 2，23.5，24.5，25，48 及び 72～96 時間<br>本剤の血漿中濃度は高速液体クロマトグラフィーを接続したエレクトロスプレーイオン化質量分析装置を用いて Massachusetts General Hospital Cancer Care で測定した．定量下限値は 50 pg/mL であった.<br>薬物速度論的パラメータは定型のノンコンパートメント法にて解析した．採血時間には投与開始からの実時間を用いて薬物動態を解析した．定量下限値未満は 0 とした.<br>安全性：<br>少なくとも 1 回本剤を投与された患者の忍容性について評価した．有害事象を発現した患者は，転帰の確認又は完全な回復まで追跡調査した. |
| 解析方法 | 本試験は 2 段階デザインを用いて，本剤の奏効率を評価することとした．本デザインでは，奏効率が 5%未満（H0）であれば本剤を棄却し，α＝0.028 及び β＝0.148 で奏効率が 20%（H1，一次療法のドキソルビシンでの予想奏効率）と一致していれば本剤を今後の開発対象として選択することとした.<br>奏効率及び毒性の発現割合の特性を明らかにするために記述統計値を用いた．奏効率及び CR 率の分布状況を検討するために，条件付きの正確な 95%二項信頼区間（CI）を用いた．奏効期間及び無増悪生存期間（PFS）は Kaplan-Meier 法により解析した.<br>PFS の解析は記述統計値を用いて行った．PFS の解析では，6 ヶ月時点で無増悪生存を示した患者の ITT 集団での割合及び 95% CI を示した．6 ヶ月時点で無増悪生存を示したすべての患者（追跡調査終了時に打ち切りとなった患者を含む）について個々の叙述を作成した.<br>記述統計値を用いて安全性及び毒性データを解析した．有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）に従ってコーディングし，器官別及び治療サイクル別に集計した．重篤な有害事象を発現したすべての患者について個々の叙述を作成した.<br>薬物速度論的パラメータは記述統計値を用いた．本報告書では薬力学解析を実施しなかった. |

## 2.7.6.15.2　治験対象患者

### 2.7.6.15.2.1　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.15.2.1-1 に示した.

本試験には計 36 名が登録された．36 名すべてが 1 回以上本剤の投与を受け，2 回以上の病変評価を受けており，ITT 解析対象集団となった．そのうち 34 名は適格性基準を満たし，PP 解析対象集団となった．36 名すべてが安全性の解析対象となった.

表 2.7.6.15.2.1-1　患者の内訳

| Institution | ITT Population | | PP Population | | Safety Population | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % |
| Dana Faber Can. Inst. | 25 | 69 | 23 | 67.6 | 25 | 69 |
| M Sloan-Kettering CC | 8 | 22 | 8 | 23.5 | 8 | 22 |
| Massachusetts Gen. Hosp. | 3 | 8 | 3 | 8.8 | 3 | 8 |
| Total | 36 | 100 | 34 | 100 | 36 | 100 |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 10.1.1

データカットオフ（2001 年 5 月 31 日）時点で 36 名のうち 4 名が試験を継続していた．試験を中止した 32 名の主な中止理由は PD（29 名，90.6%）であった．

### 2.7.6.15.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.15.2.2-1 に示した．

性別は，男性 16 名，女性 20 名，年齢の中央値は 49 歳（範囲：29～77 歳）であった．患者の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）PS は 0～1 で，過半数（56%，20/36 名）の患者が PS 1 であった．Body Mass Index の中央値は 27.0 で，やや過体重であった．

表 2.7.6.15.2.2-1 人口統計学的特性

| | No. of Patients (N=36) | Percentage (%) |
|---|---|---|
| Sex | | |
| Male | 16 | 44 |
| Female | 20 | 56 |
| ECOG Performance Status | | |
| 0 | 16 | 44 |
| 1 | 20 | 56 |
| Age (years) | | |
| Median | 49 | - |
| Range | 29-77 | - |
| [19-40] years | 8 | 22 |
| [40-50] years | 12 | 33 |
| [50-60] years | 6 | 17 |
| [60-70] years | 6 | 17 |
| > 70 years | 4 | 11 |
| Body Mass Index | | |
| Median | 27.0 | - |
| Range | 21.1-51.7 | - |
| Height (cm) | | |
| Median | 167 | - |
| Range | 150-195 | - |
| Weight (kg) | | |
| Median | 78 | - |
| Range | 49-123 | - |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 11.2.1

ベースライン時の STS の組織型及び原発部位を表 2.7.6.15.2.2-2 に示した．

主な組織型は，平滑筋肉腫（15 名，42%）であった．次いで脂肪肉腫（9 名，25%），神経原性肉腫－神経鞘腫（3 名，8%）であった．

主な原発部位は，後腹膜（9 名，25%），子宮（7 名，19%）及び下肢（5 名，14%）であった．

表 2.7.6.15.2.2-2 悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位

| | No. of patients (N=36) | Percentage (%) |
|---|---|---|
| Histology | | |
| Leiomyosarcoma | 15 | 42 |
| Liposarcoma | 9 | 25 |
| Neurogenic sarcoma-schwanoma | 3 | 8 |
| Miscellaneous | 2 | 6 |
| Chondrosarcoma or osteosarcoma | 2 | 6 |
| Synovial sarcoma | 1 | 3 |
| Malignant fibrous histiocytoma | 1 | 3 |
| Angiosarcoma or haemangiopericytoma | 1 | 3 |
| Malignant solitary fibrous tumour | 1 | 3 |
| Sarcoma unclassified | 1 | 3 |
| Primary Tumour location | | |
| Retroperitoneal | 9 | 25 |
| Uterine | 7 | 19 |
| Mediastinum | 1 | 3 |
| Thoracic parietal no breast | 2 | 6 |
| Visceral intra-abdominal | 3 | 8 |
| Scalp | 1 | 3 |
| Intra-thoracic visceral | 2 | 6 |
| Lower limb | 5 | 14 |
| Upper limb | 2 | 6 |
| Neck | 1 | 3 |
| Parietal pelvic | 3 | 8 |
| Grade | | |
| Cannot be assessed | 28 | 78 |
| Well differentiated | 3 | 8 |
| Moderately differentiated | 1 | 3 |
| Undifferentiated | 2 | 6 |
| Poorly differentiated | 2 | 6 |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 11.2.2

STS の病変部位を表 2.7.6.15.2.2-3 に示した.

36 名すべてがベースライン時に切除不能な転移性又は進行性 STS であった. 1 名あたりの病変部位数の中央値は 2 ヶ所（範囲：1～4 ヶ所）であった．ベースライン時に病変部位が 1 ヶ所のみであった患者は 17 名（47%），2 ヶ所であった患者は 12 名（33%），3 ヶ所以上であった患者は 7 名（20%）であった．主な病変部位は軟部組織（22 名，61%）及び肺（18 名，50%）であった.

表 2.7.6.15.2.2-3　悪性軟部腫瘍の病変部位

| | No. of sites (N=36) | Percentage (%) |
|---|---|---|
| Number of sites of disease | | |
| Median | 2 | |
| Range | 1-4 | |
| Patients with 1 site of disease | 17 | 47 |
| Patients with 2 sites of disease | 12 | 33 |
| Patients with ≥3 sites of disease | 7 | 20 |
| Sites of disease at baseline | | |
| Lung | 18 | 50 |
| Soft Tissue | 22 | 61 |
| Liver | 6 | 17 |
| Lymph Node | 5 | 14 |
| Bone | 3 | 8 |
| Pleura | 5 | 14 |
| Other* | 8 | 22 |

*2 Patients with renal, 2 with pericardial, 1 with pelvic, 1 with ovarian and 1 with splenic metastases.

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 11.2.3

前治療を表 2.7.6.15.2.2-4 に，前治療の化学療法を表 2.7.6.15.2.2-5 に示した．

原発腫瘍の手術歴があったのは 1 名を除く 35 名（97%）であった．4 名（11%）で補助化学療法の治療歴があったが，転移又は進行性腫瘍に対する化学療法の治療歴のある患者はいなかった．

補助化学療法による前治療を受けた 4 名では，パクリタキセルが 1 名，アドリアマイシンが 1 名，アドリアマイシンとダカルバジンの併用が 1 名，アドリアマイシンとイホスファミドとダカルバジンの併用が 1 名に投与された．

進行性腫瘍に対して非化学療法剤による治療歴があったのは 5 名（14%）であった．トログリタゾンが 3 名，CT-2584 が 1 名，その両方を順次投与されたのが 1 名であった．これらの治療期間の中央値は 5 ヶ月（範囲：2～8 ヶ月）であった．

表 2.7.6.15.2.2-4　前治療

| | No. of Patients (N=36) | Percentage (%) |
|---|---|---|
| Radiotherapy | 21 | 58 |
| Surgery | 35 | 97 |
| Chemotherapy | | |
| Advanced | - | - |
| Adjuvant | 4 | 11 |
| Systemic non-chemotherapeutic agents for advanced disease | 5 | 14 |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 11.2.4.1

表 2.7.6.15.2.2-5 前治療の化学療法

| | No. of Patients (N=36) | Percentage (%) |
|---|---|---|
| N° of lines of chemotherapy | | |
| Median | 0 | |
| Range | 0-1 | |
| No chemotherapy | 32 | 89 |
| Adjuvant chemotherapy | 4 | 11 |
| N° of chemotherapy agents | | |
| Median | 0 | |
| Range | 0-3 | |
| No chemotherapy | 32 | 89 |
| Patients who received 1 agent | 2 | 6 |
| Patients who received 2 agents | 1 | 3 |
| Patients who received >2 agents | 1 | 3 |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 11.2.4.2

## 2.7.6.15.3 治験薬の投与状況

治験薬の投与サイクル数を表 2.7.6.15.3-1 に示した.

36 名中 8 名 (22%) が 1 サイクル, 18 名 (50%) が 2 サイクル投与された. その他の 10 名 (28%) は 5 サイクル以上投与された. サイクル数の中央値は 2（範囲：1～22）であった.

累積投与量の中央値は 3000 μg/m$^2$（範囲：1500～33000 μg/m$^2$），dose intensity の中央値は 449.36 μg/m$^2$/week（範囲：290～500 μg/m$^2$/week）であり，relative dose intensity は 89.87%（範囲：58%～100%）であった.

表 2.7.6.15.3-1 治験薬の投与サイクル数

| Last cycle administered per patient | No. of Patients (N=36) | Percentage (%) |
|---|---|---|
| 1 | 8 | 22 |
| 2 | 18 | 50 |
| 3 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 |
| 5 | 1 | 3 |
| 6 | 3 | 8 |
| ≥ 7 | 6 | 17 |
| Total | 36 | 100 |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 12.1.1

治験薬の減量状況を表 2.7.6.15.3-2 に示した.

減量を 1 回行ったのは 36 名中 10 名（28%），減量を 2 回行ったのは 1 名（3%）であった．減量の理由は肝毒性が 9 件，血液毒性が 2 件，登録時の ALP 値の上昇が 1 件であった.

表 2.7.6.15.3-2 治験薬の減量状況

| | No. of Patients (N=36) | Percentage (%) |
|---|---|---|
| No. of cycles (excluding first cycle) | 116 | |
| No. of dose reductions | 12 | 10 |
| No. patients with : | | |
| No dose reduction | 25 | 69 |
| 1 dose reduction | 10 | 28 |
| 2 dose reductions | 1 | 3 |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 12.1.3

次サイクルの投与延期状況を表 2.7.6.15.3-3 に示した.

治験期間中 1 回以上次サイクルの投与を延期したのは 36 名中 19 名（53%）であった. 9 名（25%）が 1 回，1 名（3%）が 2 回，9 名（25%）が 3 回以上投与を延期した.

投与延期の 24%は，7 日超の延期であり，これらの長期延期の理由の多くは治験薬との因果関係があった．投与延期の約半数（41/82 件，50%）は，本剤投与によるものであった．治験薬との因果関係のある投与延期の期間の中央値は，7 日（範囲：6～26 日）であった．治験薬との因果関係によらない投与延期全体の期間の中央値は 7 日（範囲：-1～26 日）であった（マイナス値は，1 名が 1 日早く投与されたことによる）．14 日以上の延期は 5 回行われた.

投与を延期したのは合計 116 サイクル中 82 サイクル（70%）であった．投与延期で最も多かった治験薬との因果関係のある理由は，血液学的有害事象であった．これらの有害事象はサイクル 1 で最も多く，本剤の累積的な影響はみられなかった.

表 2.7.6.15.3-3 次サイクルの投与延期状況

| | No. of Patients (N=36) | Percentage (%) |
|---|---|---|
| No cycles delayed | 17 | 47 |
| 1 cycle delayed | 9 | 25 |
| 2 cycles delayed | 1 | 3 |
| ≥3 cycles delayed | 9 | 25 |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 12.1.2.1

## 2.7.6.15.4 薬物動態解析

ノンコンパートメント解析による薬物速度論的パラメータを表 2.7.6.15.4-1 に示した.

本試験では，合計 23 名の化学療法の前治療歴のない患者から，サイクル 1 で薬物動態解析用の血液検体を採取した．そのうち 22 名が評価可能であった．本試験では，サイクル 1 のみの評価であったため，患者内変動については評価できなかった.

点滴終了直前に本剤の最高血漿中薬物濃度（$C_{max}$）に達した．点滴終了後，本剤の血漿中濃度は速やかに低下し，最終消失相ではより緩徐に低下した．$C_{max}$ 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の患者間変動（変動係数）はそれぞれ 48.2%及び 43.6%であった.

表 2.7.6.15.4-1　ノンコンパートメント解析による薬物速度論的パラメータ

| Pharmacokinetic Parameters of Trabectedin Following Administration of 1500 μg/m$^2$ as a 24-hour Intravenous Infusion to Subjects Soft Tissue Sarcoma (Cycle 1) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | $C_{max}$ (pg/mL) | AUC (ng*h/mL) | Cl (L/h) | $V_{ss}$ (L) | $t_{1/2}$ (h) |
| n | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| geometric mean | 1338.1 | 45.5 | 62.4 | 1311.1 | 25.4 |
| arithmetic mean | 1474.9 | 50.0 | 68.4 | 1600.0 | 29.2 |
| arithmetic std | 711.5 | 21.8 | 31.2 | 1215.8 | 18.2 |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Overall Synopsis

本報告書では薬力学解析を実施しなかった.

## 2.7.6.15.5　有効性の評価

### 2.7.6.15.5.1　奏効率

ITT 集団の奏効率を表 2.7.6.15.5.1-1 に示した.

ITT 集団の 36 名中 5 名に腫瘍縮小が認められた（奏効率：14%，95% CI：4.7%～29.5%）. 内訳は PR が 4 名，CR が 1 名であった.

PP 集団の奏効率は 15%（95% CI：5.0%～31.1%）であった. これらの結果により H0 は棄却され，奏効率は一次療法のドキソルビシンの奏効率と一致していた（H1：20%）（p=0.03）.

表 2.7.6.15.5.1-1　奏効率（ITT 集団）

| **Response** | **No. of Patients (N=36)** | **Percentage (%)** |
|---|---|---|
| Complete response (CR) | 1 | 3 |
| Partial response (PR) | 4[a] | 11 |
| Objective response (CR+PR) | 5[a] | 14 |
| Stable disease (SD): | | |
| - 25-50% tumour reduction (Minor response, MR) | 3[b] | 8 |
| - less than 25% tumour reduction | 2 | 6 |
| Progressive Disease (PD) | 25 | 69 |
| Not Evaluable (NE) | 1[c] | 3 |

a) Patient 225 reached complete response in cycle 11 but only cycles 1-10 are in database.
b) One MR not confirmed (28.2% in cycle 2, 22.4% in cycle 4, PD in cycle 6)
c) Not evaluable for response, went off treatment before evaluation

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 11.4.1.1

### 2.7.6.15.5.2　無増悪生存期間及び全生存期間

PFS 及び全生存期間（OS）を表 2.7.6.15.5.2-1 に，PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.6.15.5.2-1 及び図 2.7.6.15.5.2-2 に示した.

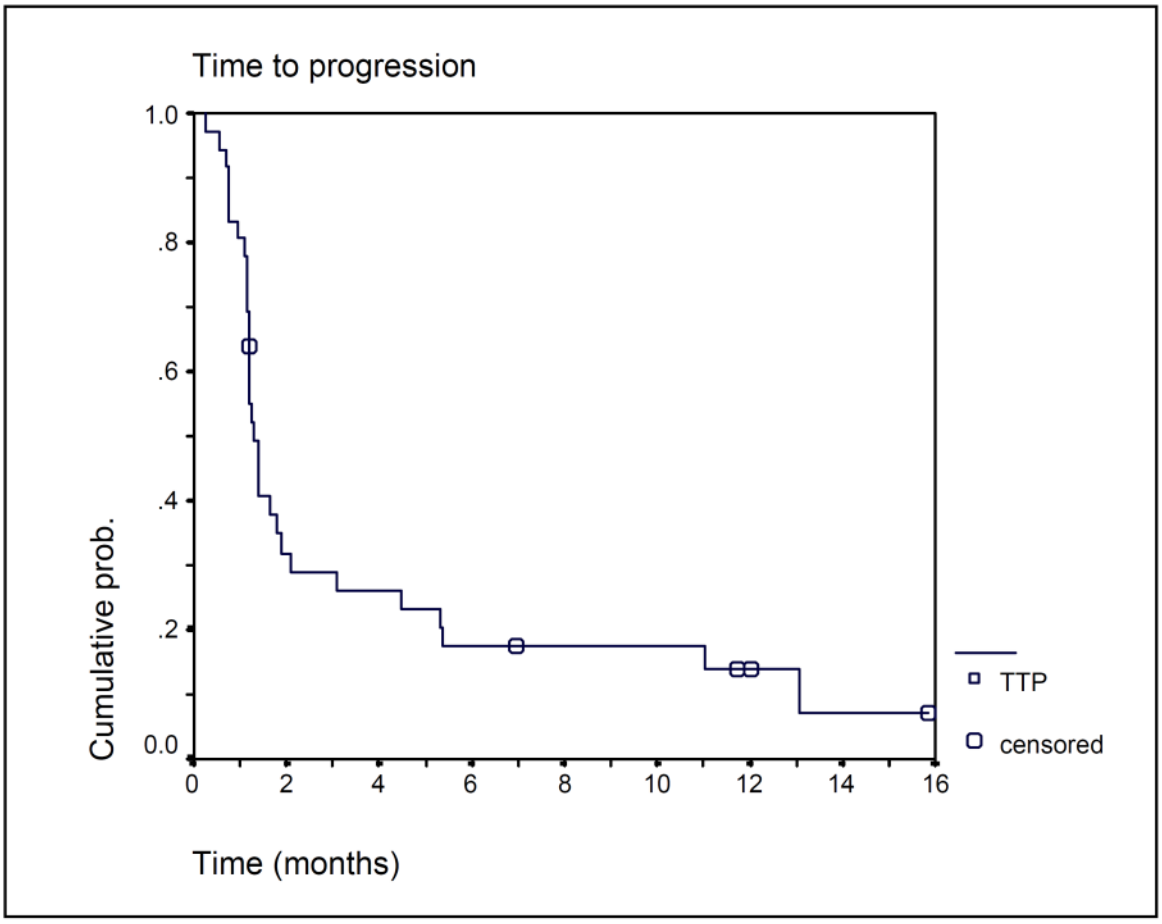
データカットオフ時点で 31 名が PD であり，5 名が打ち切りとなった. PFS の中央値は 1.9 ヶ月（95% CI：1.05～1.52 ヶ月）であり，3 ヶ月無増悪生存率は 29.0%（95% CI：13.9%～44.1%），6 ヶ月無増悪生存率は 17.4%（95% CI：4.8%～30.1%）であった.

データカットオフ時点で 15 名が死亡しており，21 名が打ち切りとなった. 追跡期間の中央値は 9.5 ヶ月であった. OS の中央値は 19.5 ヶ月（95% CI：8.22～30.79 ヶ月）であり，12 ヶ月生存率は 63.5%（95% CI：47.0%～80.1%）であった.

表 2.7.6.15.5.2-1　無増悪生存期間と全生存期間

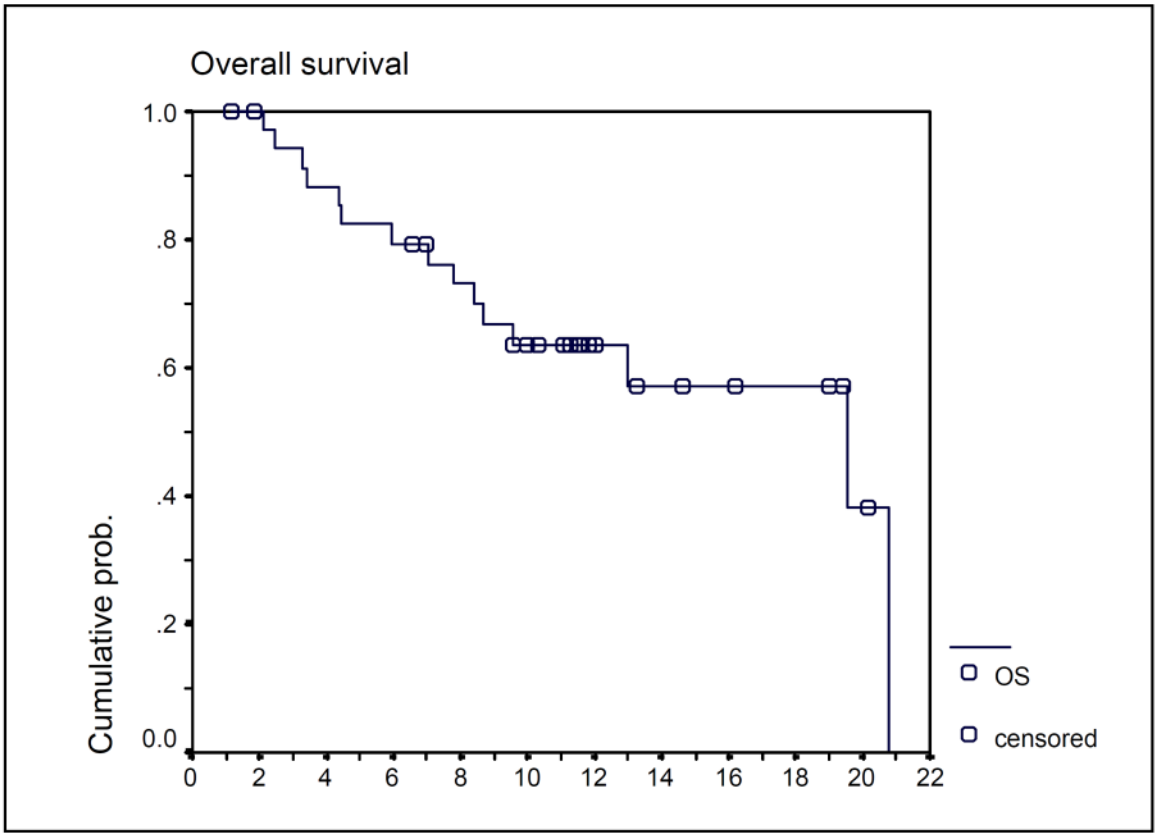
| Parameter | Censored Patients | Outcome | CI 95% |
|---|---|---|---|
| PFS at 3 months | 5 | 29.0% | 13.9%-44.1% |
| PFS at 6 months | | 17.4% | 4.8%-30.1% |
| Median PFS | | 1.9 months | 1.05-1.52 months |
| Median OS | 21 | 19.5 months | 8.22-30.79 months |
| OS at 12 months | | 63.5% | 47.0%-80.1% |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 11.4.1.2.1




第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Figure 11.4.1.2.1

図 2.7.6.15.5.2-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線




第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Figure 11.4.1.2.2

**図 2.7.6.15.5.2-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線**

## 2.7.6.15.6　安全性の評価

### 2.7.6.15.6.1　有害事象

有害事象と治験薬の因果関係は「関係あり」,「多分関係あり」,「可能性あり」,「多分関係なし」,「関係なし」の 5 段階で判定し，このうち治験責任医師が因果関係を「関係あり」,「多分関係あり」,「可能性あり」と判断した有害事象を本試験の副作用とした.

有害事象を表 2.7.6.15.6.1-1 に示した.

大多数の有害事象は軽度～中等度（グレード 1 又は 2）であった．最もよくみられた高度（グレード 3 又は 4）の有害事象は，悪心及び嘔吐が各 5 名（13.9%，いずれもグレード 3）で，次いで疲労が 4 名（11.1%，グレード 3：3 名，グレード 4：1 名）であった．その他，グレード 4 の肺塞栓症が 1 名（2.8%），グレード 3 の血液培養陽性，注射部位感染，脱水，不安，頭痛，疼痛及び呼吸困難等がいずれも 1～2 名にみられた.

表 2.7.6.15.6.1-1 有害事象

| Adverse events (NCI Grade) | Grade | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Allergy/Immunology** | | | | | | | | |
| Allergy | | | | | 1 | 3 | | |
| Rhinitis seasonal | 1 | 3 | | | | | | |
| **Blood/Bone Marrow** | | | | | | | | |
| Anaemia | | | | | 1 | 3 | | |
| **Cardiovascular** | | | | | | | | |
| Tachycardia NOS | 1 | 3 | | | | | | |
| Deep vein thrombosis | | | | | 1 | 3 | | |
| Blood pressure decreased | 1 | 3 | | | | | | |
| Hypotension | 1 | 3 | | | | | | |
| Arrhythmia | | | 1 | 3 | | | | |
| Cardiac tamponade | | | | | 1 | 3 | | |
| Peripheral venous thrombosis & thrombophlebitis | | | | | 1 | 3 | | |
| Thrombosis NOS | | | | | 1 | 3 | | |
| Chest pain cardiac | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Oedema peripheral | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Leg oedema | 6 | 17 | 2 | 6 | | | | |
| **Whole Body** | | | | | | | | |
| Fatigue | 14 | 39 | 12 | 33 | 3 | 8 | 1 | 3 |
| Operation NOS | | | | | 1 | 3 | | |
| Fever | 5 | 14 | 1 | 3 | | | | |
| Weight loss | 5 | 14 | | | | | | |
| Fluid overload | | | | | 1 | 3 | | |
| Sweating increased | 1 | 3 | | | | | | |
| Sensation of heaviness | 1 | 3 | | | | | | |
| Fluid retention | 1 | 3 | | | | | | |
| Asthenia | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Weight gain | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Swelling NOS | 1 | 3 | | | | | | |
| **Dermatology** | | | | | | | | |
| Alopecia | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Blister | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Scar | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Dry skin | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Rash erythematous | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Injection site reaction NOS | | | 1 | 2.8 | | | | |
| Exanthema | 1 | 2.8 | 1 | 2.8 | | | | |
| Pruritus | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Flushing | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Skin irritation | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Skin disorder NOS | 2 | 5.6 | | | | | | |
| Injection site thrombosis | | | 1 | 2.8 | | | | |
| Injection site inflammation | | | | | 1 | 2.8 | | |
| Bruising | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Subcutaneous nodule | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Skin lesion post catheter ablation | | | 1 | 2.8 | | | | |

表 2.7.6.15.6.1-1 **有害事象（続き）**

| Adverse events (NCI Grade) | Grade | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Gastrointestinal** | | | | | | | | |
| Anorexia | 5 | 13.9 | 2 | 5.6 | | | | |
| Nausea | 17 | 47.2 | 4 | 11.1 | 5 | 13.9 | | |
| Stomatitis | 2 | 5.6 | | | | | | |
| Bowel sounds abnormal | 2 | 1.3 | | | | | | |
| Small intestinal obstruction NOS | | | | | 1 | 0.7 | | |
| Constipation | 20 | 13.2 | 4 | 2.6 | | | | |
| Appetite decreased | 1 | 0.7 | | | | | | |
| Parageusia | 1 | 0.7 | | | | | | |
| Abdominal distension | 1 | 0.7 | | | | | | |
| Vomiting | 16 | 10.5 | 2 | 1.3 | 5 | 3.3 | | |
| Diarrhoea | 9 | 5.9 | | | | | | |
| Palpable abdominal mass | | | 1 | 0.7 | | | | |
| **Infection/ Febrile Neutropenia** | | | | | | | | |
| Blood culture positive | | | | | 2 | 5.6 | | |
| Viral infection NOS | 1 | 0.7 | | | | | | |
| Herpes zoster | | | 1 | 0.7 | | | | |
| Candida NOS | 2 | 1.3 | | | | | | |
| Blood culture positive | | | | | 2 | 1.3 | | |
| Injection site infection | | | | | 2 | 1.3 | | |
| Nail bed infection NOS | 2 | 1.3 | | | | | | |
| **Haemorrhage** | | | | | | | | |
| Haemoptysis | 1 | 0.7 | | | | | | |
| Intermenstrual bleeding | 2 | 1.3 | | | | | | |
| Ecchymoses | | | 1 | 0.7 | | | | |
| Skin haematoma | | | 1 | 0.7 | | | | |
| **Hepatic** | | | | | | | | |
| Hepatomegaly | 1 | 0.7 | | | | | | |
| **Metabolic/ Laboratory** | | | | | | | | |
| Hypoglycaemia | | | | | 1 | 0.7 | | |
| Dehydration | | | 1 | 0.7 | 1 | 0.7 | | |
| **Musculo-skeletal** | | | | | | | | |
| Difficulty in walking | 1 | 0.7 | 5 | 3.3 | | | | |
| **Motor** | | | | | | | | |
| Difficulty in walking | 1 | 2.8 | 1 | 2.8 | | | | |
| **Neurology** | | | | | | | | |
| Insomnia | 8 | 22.2 | 1 | 2.8 | | | | |
| Dizziness | 2 | 5.6 | 1 | 2.8 | | | | |
| Depression | 1 | 2.8 | | | | | | |
| Anxiety | 2 | 5.6 | | | 1 | 2.8 | | |
| Neuropathy – sensory | 3 | 8.3 | | | | | | |
| Neuropathy – motor | 1 | 2.8 | 1 | 2.8 | | | | |
| Cognitive disturbance | 1 | 0.7 | | | | | | |

表 2.7.6.15.6.1-1　　有害事象（続き）

| Adverse events (NCI Grade) | Grade | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Pain** | | | | | | | | |
| Headache | 2 | 6 | 1 | 3 | 1 | 3 | | |
| Pain muscular | 1 | 3 | | | | | | |
| Pain Lombalgia | | | 1 | 3 | | | | |
| Pleuritic pain | | | 1 | 3 | | | | |
| Cervical pain | | | 1 | 3 | | | | |
| Pain Right hip bone | 5 | 13.9 | | | | | | |
| Pain abdominal | 1 | 3 | | | | | | |
| Chest pain NOS | 3 | 8 | 1 | 3 | | | | |
| Injection site pain | 5 | 14 | | | | | | |
| Discomfort NOS | 3 | 8 | | | | | | |
| Epigastric pain | 2 | 6 | | | | | | |
| Other Pain | 5 | 14 | 6 | 17 | 2 | 6 | | |
| Oral pain | | | 1 | 3 | | | | |
| Tenderness | 1 | 3 | | | | | | |
| Feeling of gastrointestinal fullness | 1 | 3 | | | | | | |
| Pain intermittent, right enguinal | 1 | 3 | | | | | | |
| **Pulmonary** | | | | | | | | |
| Cough | 9 | 25 | 1 | 3 | | | | |
| Dyspnea | 9 | 25 | 2 | 6 | 2 | 6 | | |
| Pulmonary embolism | | | | | | | 1 | 3 |
| Breath sounds decreased | 2 | 6 | | | | | | |
| Abnormal chest sound NOS | 2 | 6 | | | | | | |
| Breast engorgement | 1 | 3 | | | | | | |
| Cold | 1 | 3 | | | | | | |
| Pneumonia NOS | | | | | 1 | 3 | | |
| Sinusitis NOS | 1 | 3 | | | | | | |
| Sore throat NOS | 3 | 3 | | | | | | |
| Chest pressure sensation | | | | | 1 | 3 | | |
| Productive cough | | | | | 1 | 3 | | |
| Dyspnea exertional | | | 1 | 3 | | | | |
| Nasal congestion | 3 | 3 | | | | | | |
| Postnasal drip | 1 | 3 | | | | | | |
| **Renal/ Genitourinary** | | | | | | | | |
| Nocturia | 2 | 1.3 | | | | | | |
| Urinary tract disorder NOS | 1 | 0.7 | 4 | 2.6 | | | | |
| **Sexual/ Reproductive Function** | | | | | | | | |
| Libido decreased | 5 | 3.3 | | | | | | |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 12.2.3.1

## 2.7.6.15.6.2　　副作用

副作用を表 2.7.6.15.6.2-1 に示した.

本剤の副作用は，標準的化学療法剤で予想される事象と同様であった．副作用の多くは軽度～中等度（グレード 1 又は 2）であった．血液毒性のうち最もよくみられたのは好中球減少症であり，12 名（33%）にグレード 3 又は 4 の好中球減少症がみられた．肝毒性のうち最もよくみられたのは一過性の肝酵素レベル上昇（発現したすべてが可逆性）であった．肝関連の副作用の多くは軽度～中等度であったが，1 名にグレード 4 の AST 増加及び ALT 増加がみられた．2 名以上に発現したグレード 3 又は 4 の副作用は，悪心（5 名，14%），嘔吐（5 名，14%）及び疲労（3 名，8%）であった．その他，1 名は治験薬投与開始 9 日目にグレード 3 の呼吸困難を発現し，重篤な有害事象（肺炎）として報告された.

表 2.7.6.15.6.2-1 副作用

| Adverse Event (NCI Grade) | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Constitutional Symptoms** | | | | | | | | |
| Fatigue | 129 | 33 | 12 | 33 | 2 | 6 | 1 | 3 |
| Fever | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Weight loss | 4 | 11 | | | | | | |
| Weight gain | | | 1 | 3 | | | | |
| **Dermatology/ Skin** | | | | | | | | |
| Alopecia | 1 | 3 | | | | | | |
| Dry skin | 1 | 3 | | | | | | |
| **Gastrointestinal** | | | | | | | | |
| Anorexia | 4 | 11 | 2 | 6 | | | | |
| Nausea | 16 | 44 | 4 | 11 | 5 | 14 | | |
| Constipation | 4 | 11 | | | | | | |
| Appetite decreased | 1 | 3 | | | | | | |
| Parageusia | 1 | 3 | | | | | | |
| Vomiting | 9 | 25 | 1 | 3 | 5 | 14 | | |
| **Infection/ Febrile Neutropenia** | | | | | | | | |
| Injection site infection | | | | | 1 | 3 | | |
| **Metabolic/ Laboratory** | | | | | | | | |
| Hypoglycaemia | | | | | 1 | 3 | | |
| Dehydration | | | | | 1 | 3 | | |
| **Neurology** | | | | | | | | |
| Dizziness | 1 | 3 | | | | | | |
| **Pain** | | | | | | | | |
| Headache | | | | | 1 | 3 | | |
| Pain muscular | 1 | 3 | | | | | | |
| Oral pain | | | 1 | 3 | | | | |
| Pain | 1 | 3 | | | | | | |
| **Pulmonary** | | | | | | | | |
| Breast engorgement | 1 | 3 | | | | | | |
| Cough | 1 | 3 | | | | | | |
| Dyspnea | 3 | 8 | | | 1 | 3 | | |
| Pneumonia NOS | | | | | 1 | 3 | | |
| **Renal/Genitourinary** | | | | | | | | |
| Urinary tract disorder NOS | | | 1 | 3 | | | | |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 12.2.4

### 2.7.6.15.6.3 死亡例

本剤最終投与後 30 日以内の死亡はなかった．14 名が試験期間中に死亡した．14 名とも PD 後のフォローアップ期間中に死亡が確認され，うち 11 名（78.6%）では，投与サイクル数は 1～2 サイクルであった．その他は，5，6 及び 15 サイクルが各 1 名であった．

### 2.7.6.15.6.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，13 名に認められた．そのうち 4 名の有害事象が副作用と考えられた．内訳は悪心と嘔吐と発熱の併発（グレード 3）が 1 名，脱水（グレード 3）が 1 名，肺炎が 1 名，カテーテル留置部位炎症が 1 名であった．4 名とも転帰は回復であった．

### 2.7.6.15.6.5 中止に至った有害事象

有害事象により中止に至った患者は 2 名で，1 名が食欲不振，疲労，腹部膨満及び腹痛によりサイクル 1 で中止し，別の 1 名が悪心，嘔吐，疲労，発熱及び体重減少によりサイクル 2 で中止した．

PD により中止に至った患者のうち 2 名は，有害事象も発現していた．1 名は悪心，脱水及び嘔吐，別の 1 名は心タンポナーデを伴う PD によると考えられる呼吸困難及び体液貯留を併発していた．いずれの患者もサイクル 1 で中止した．

### 2.7.6.15.6.6 臨床検査値の異常変動

有害事象として報告された血液毒性のグレード別発現割合を表 2.7.6.15.6.6-1 に示した．

最もよくみられた血液毒性は好中球減少症で，グレード 3 又は 4 の好中球減少症が 12 名（33%）であった．グレード 4 の貧血が 1 名（3%）にみられたが，臨床的に重要な血小板減少症はみられなかった．8 名（22%）にグレード 3 又は 4 の白血球減少症がみられた．

表 2.7.6.15.6.6-1 血液毒性のグレード別発現割合

| Adverse Event (NCI Grade) | No. of Patients (N=36) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 2 | | Grade 3 | | Grade 4 | |
| | N | % | N | % | N | % |
| Anaemia | 7 | 19 | - | - | 1 | 3 |
| Thrombocytopenia | - | - | - | - | - | - |
| Neutropenia | 7 | 19 | 7 | 19 | 5 | 14 |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 12.4.2.1

有害事象として報告された肝毒性のグレード別発現割合を表 2.7.6.15.6.6-2 に示した．

グレード 3 又は 4 の AST 増加が 12 名（33%）に，グレード 3 又は 4 の ALT 増加が 13 名（36%）にみられた．その他のグレード 3 又は 4 の肝毒性は報告されなかった．軽度～中等度（グレード 1 又は 2）の肝毒性で最もよくみられたのは，AST 増加及び ALT 増加であり，次いで ALP 増加及び血中ビリルビン増加であった．

表 2.7.6.15.6.6-2 肝毒性のグレード別発現割合

| Adverse Event (NCI Grade) | No. of Patients (N=36) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | | Grade 2 | | Grade 3 | | Grade 4 | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Bilirubin | 2 | 6 | - | - | - | - | - | - |
| ALK Phosphatase | 10 | 28 | 4 | 11 | - | - | - | - |
| AST | 11 | 31 | 9 | 25 | 11 | 31 | 1 | 3 |
| ALT | 11 | 31 | 10 | 28 | 12 | 33 | 1 | 3 |

第 5.3.5.2.4 項 ET-B-016-99 CSR Table 12.4.2.3

#### 2.7.6.15.7 結論

本試験の結果から, 本剤は STS に対して生物学的活性を有する新規薬剤であることが裏づけられた．本剤の作用機序が新しいことと，他の試験でアントラサイクリン系薬剤及びイホスファミドとの交差耐性が報告されていないことは，新たな治療法を必要とする STS の治療での本剤の臨床的位置づけを支持する.

## 2.7.6.16　ET-B-017-99 試験

### 2.7.6.16.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 表題 | 進行性及び／又は転移性悪性軟部腫瘍の患者を対象とした二次療法又は三次療法としてのトラベクテジンの第 II 相試験 |
| 実施国 | 米国 |
| 実施期間 | 最初の患者の投与日：1999 年 9 月 20 日<br>最後の患者の投与日：2000 年 9 月 6 日<br>最終点滴投与：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>終了日（最終追跡調査）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 公表文献 | Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22:1480-1490. |
| 開発段階 | 第 II 相 |
| 目的 | 主目的：<br>切除不能な進行性又は転移性悪性軟部腫瘍（STS）患者を対象として二次療法又は三次療法としてのトラベクテジン（以下，本剤）の奏効率［部分奏効（PR）と完全奏効（CR）の割合］を評価する．<br>副次目的：<br>本患者群での本剤の毒性プロファイル及び薬物動態－薬力学的関係の特性を明らかにする． |
| 試験方法 | 本試験は，前治療歴（化学療法 1 又は 2 レジメン）のある切除不能な進行性又は転移性 STS 患者を対象としたオープン，非ランダム化，多施設共同，第 II 相試験であった．<br>本試験は 2 段階から成り，第 1 段階では 20 名の患者を登録し，この 20 名に奏効がみられなかった場合は，第 1 段階で試験は終了することとした．1 名以上に奏効がみられた場合は，第 2 段階として更に 15 名を追加登録することとした．本剤は，1500 μg/m$^2$ を 3 週間ごとに 24 時間静脈内投与した．患者を 2 サイクルごとに評価し，毒性，奏効，患者の治療拒否に基づいて投与を継続するかどうか判断した．病変は病勢進行（PD）が認められるまで 6 週間ごとに評価した．PD が認められないまま投与を終了した患者は，PD が認められるまで 3 ヶ月ごとに病変の評価を行った． |
| 患者数 | 計画時：<br>第 1 段階：20 名．第 2 段階：最大 15 名．<br>解析時：<br>合計 37 名を登録したが，1 名は十分な中心静脈経路を確保できない血栓性合併症のため 1 回も投与を受けなかった．したがって，最終的には 36 名が安全性，及び有効性の intent-to-treat（ITT）解析対象集団であった． |
| 選択基準 | 1. 治療開始前に文書による同意を取得している．<br>2. 切除不能な進行性又は転移性 STS であることが組織学的に確認されている．以下の STS の組織型を対象とした．線維肉腫，平滑筋肉腫，脂肪肉腫，悪性線維性組織球腫，横紋筋肉腫，軟部組織の Ewing 肉腫，滑膜肉腫，血管肉腫／血管周囲細胞腫，悪性シュワン細胞腫，軟骨肉腫及び分類不能肉腫．なお，以下の STS は対象外とする．消化管間質腫瘍，軟部組織の骨 |

| | |
|---|---|
| | 肉腫，癌肉腫（ミュラー管混合腫瘍を含む），カポジ肉腫及び悪性中皮腫.<br>3. 切除不能な進行性又は転移性病変に対する化学療法の前治療歴が 1 又は 2 レジメンである.<br>4. 登録前 4 週間以内に適切に測定された 2 方向測定可能病変［少なくとも 1 方向で径 20 mm 以上のコンピュータ断層撮影（CT）上の病変，径 20×20 mm 以上の臨床的測定可能病変］が非照射部位に少なくとも 1 つある.<br>5. 前治療（放射線治療，化学療法，免疫療法）の毒性から完全に回復している．ただし，National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）グレード 2 未満の症候性末梢性ニューロパチーを除く.<br>6. 年齢 18 歳以上.<br>7. World Health Organization（WHO）performance status（PS）≦1 又は Karnofsky PS≧80%.<br>8. 3 ヶ月以上の生存が期待される.<br>9. 十分な骨髄予備能及び腎・肝機能を有する（登録前 1 週間に測定すること）：好中球数≧1.5×$10^9$/L，血小板数≧100×$10^9$/L，クレアチニン≦132 μmol/L（1.5 mg/dL）又はクレアチニンクリアランス≧40 mL/分，血清ビリルビン≦基準値上限（ULN）及び総アルカリホスファターゼ（ALP）≦ULN（総 ALP＞ULN の場合は肝型 ALP 及び 5’ヌクレオチダーゼ＜ULN），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）＜2.5×ULN，アルブミン＞2.5 g/L.<br>10. 妊娠可能な女性は血清妊娠検査が陰性であること（Memorial Sloan Kettering Cancer Center では必要としたが，Dana Farber Partners Cancer Center では必要としなかった）. |
| 除外基準 | 1. 治験薬の初回投与前 4 週間（ニトロソウレア系薬剤又はマイトマイシン C では 6 週間）に化学療法剤又は生物学的製剤による治療歴がある.<br>2. 妊婦，授乳婦又は適切な避妊法を用いていない患者（男性／女性）.<br>3. 登録前 5 年以内に他の腫瘍性疾患の既往を有する（基底細胞癌又は十分治療した子宮頸部上皮内癌を除く）.<br>4. 症候性の（又は既知の）脳又は軟膜・髄膜転移を認める.<br>5. 他の重篤な疾患又は医学的状態を有する．うっ血性心不全又は狭心症（医学的にコントロールされている場合も含む），登録前 1 年以内の心筋梗塞，コントロール不良の動脈性高血圧又は不整脈，重大な神経疾患ないし精神障害の病歴又は活動性感染症.<br>6. 登録前 30 日以内に他の臨床試験に参加している又は他の治験薬による治療を受けている.<br>7. 定期的な追跡調査のための来院が不可能な患者. |
| 用法・用量<br>使用薬剤 | 本剤は 1 バイアル中にトラベクテジン 250 μg を含む無菌凍結乾燥製剤であった.<br>外来で本剤 1500 μg/$m^2$ を 3 週間ごとに 24 時間静脈内点滴投与した.<br>ロット番号：47429，47430，00D18 |
| 治療期間 | 投与中止が患者にとって最良の利益になると判断された場合又は患者が投与継続を拒否した場合には投与を中止し，それ以外は PD が認められるまで又はサイクル 6 を終了するまで投与を継続した．サイクル 6 の終了時に臨床的有用性が認められる場合には，更に投与を継続することも可能とした．なお CR に達した患者は，更に 2 サイクル以上の治療を受けることとした. |
| 評価基準 | 有効性：<br>最低 2 サイクルの治療を受け，かつ病変評価を少なくとも 1 回受けた患者又は 2 サイクルの治療終了前に PD を示した患者は，治療効果について評価可能とした．他のすべての患者は ITT 解析 |

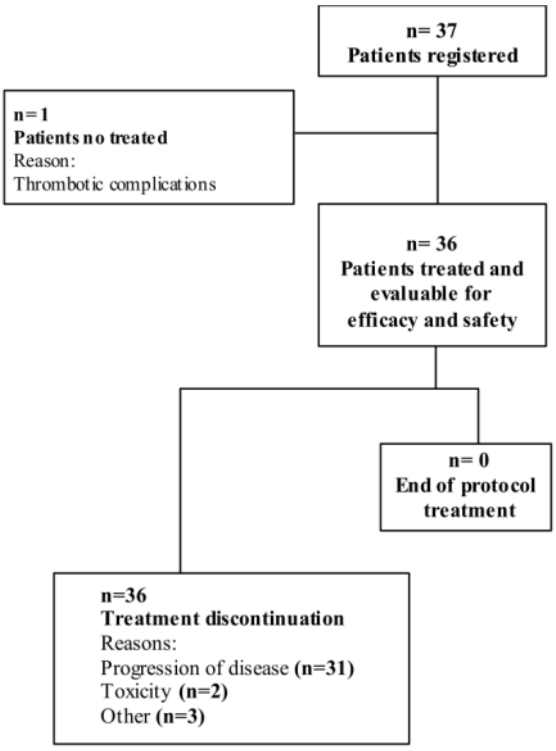
| | |
|---|---|
| | では評価不能とみなした．すべての病変の評価は，治療中に少なくとも 2 サイクルごとに実施した．病変の検査は CT，X 線検査及び臨床評価により行った．<br>安全性：<br>少なくとも 1 回本剤を投与された患者は，忍容性について評価可能とした．有害事象を発現した患者は，転帰の確定又は完全な回復まで追跡調査した．治験薬最終投与 30 日以内に発現したすべての重篤な有害事象を報告した．この期間以降は，治験薬との因果関係が「多分関係あり」又は「可能性あり」の事象のみを報告した．<br>薬物動態：<br>薬物動態解析用の血液検体は下記の時間に採取した．<br>サイクル 1：投与前，投与開始後 2，23.5，24.5，25，48 及び 72～96 時間<br>本剤の血漿中濃度は高速液体クロマトグラフィーを接続したエレクトロスプレーイオン化質量分析装置を用いて Massachusetts General Hospital Cancer Care で測定した．定量下限値は 50 pg/mL であった．<br>薬物速度論的パラメータは定型のノンコンパートメント法にて解析した．投与開始からの実時間を採血時間として用い，薬物動態を解析した．定量下限値未満は 0 とした． |
| 解析方法 | 治療効果及び毒性の特性を明らかにするために記述統計値を用いた．奏効期間及び無増悪期間は Kaplan-Meier 法により解析した．無増悪生存期間（PFS）の解析は記述統計値を用いた．PFS の解析では，6 ヶ月時点で無増悪生存を示した患者の ITT 集団（すべての投与患者）での割合（Kaplan-Meier 推定値）及び 95%信頼区間（CI）を示した．6 ヶ月時点で無増悪生存を示したすべての患者（追跡調査終了時に打ち切った患者を含む）について個々の叙述を作成した．有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 5.0 に従ってコーディングした．薬物速度論的パラメータは記述統計値を用いた．本報告書では薬力学解析を実施しなかった． |

## 2.7.6.16.2　治験対象患者

### 2.7.6.16.2.1　患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.16.2.1-1 に示した．

本試験には 37 名の患者が登録された．36 名が治験薬の投与を受け，1 名は血栓性合併症のために治験薬の投与を受けなかった．36 名すべてを有効性及び安全性の解析対象とした．




第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Figure 2

**図 2.7.6.16.2.1-1 患者の内訳**

投与患者 36 名のうち 31 名（86.1%）が PD により治験薬の投与を中止し，その大部分がサイクル 6 の終了までの投与中止であった．PD により中止した 31 名のうち 18 名（58.1%）はサイクル 1～2 での中止であった（サイクル 1 で 4 名，サイクル 2 で 14 名）．

### 2.7.6.16.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.16.2.2-1 に示した．

試験対象集団は女性が多かった（61.1%，22/36 名）．半数以上の患者（58.3%，21/36 名）ではベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）PS が 0 であった．登録時の年齢の中央値は 48.0 歳（範囲：19.0～68.0 歳）であった．

表 2.7.6.16.2.2-1 人口統計学的特性

| Characteristic | ET-743 (n = 36) | |
|---|---|---|
| | n | % |
| **Sex** | | |
| Male | 14 | 38.9 |
| Female | 22 | 61.1 |
| **ECOG Performance Status** | | |
| 0 | 21 | 58.3 |
| 1 | 15 | 41.7 |
| **Age at diagnosis (years)** | | |
| Median | 46.5 | . |
| Range | 15.0-62.0 | . |
| **Age at study entry (years)** | | |
| Median | 48.0 | . |
| Range | 19.0-68.0 | . |
| **BMI ($Kg/m^2$)** | | |
| Median | 25.6 | . |
| Range | 17.8-42.6 | . |
| **Height (cm)** | | |
| Median | 169 | . |
| Range | 153-192 | . |
| **Weight (kg)** | | |
| Median | 77 | . |
| Range | 44-147 | . |
| **Body surface area ($m^2$)** | | |
| Median | 1.9 | . |
| Range | 1.4-2.7 | . |

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 12

STS の組織型及び原発部位を表 2.7.6.16.2.2-2 に示した.

主な組織型は平滑筋肉腫（36.1%），脂肪肉腫（27.8%）及び滑膜肉腫（16.7%）であった．組織学的悪性度は 13 名（36.1%）の患者で評価され，最も多かったのは低分化型（19.4%）であった．STS の主な原発部位は四肢（30.6%）及び骨盤（27.8%）であり，次いで後腹膜（13.9%）及び胸郭（13.9%）であった.

表 2.7.6.16.2.2-2　悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位

| | ET-743 (n = 36) | |
|---|---|---|
| | n | % |
| **Histology** | | |
| Leiomyosarcoma | 13 | 36.1 |
| Liposarcoma | 10 | 27.8 |
| Synovial sarcoma | 6 | 16.7 |
| Fibrosarcoma* | 2 | 5.6 |
| Ewing's sarcoma | 2 | 5.6 |
| Sarcoma unclassified | 1 | 2.8 |
| Other** | 2 | 5.6 |
| **Grade** | | |
| Not available | 23 | 63.9 |
| Undifferentiated | 1 | 2.8 |
| Poorly differentiated | 7 | 19.4 |
| Moderately differentiated | 3 | 8.3 |
| Well differentiated | 2 | 5.6 |
| **Primary tumor location** | | |
| Extremity | 11 | 30.6 |
| Pelvis | 10 | 27.8 |
| Retroperitoneum | 5 | 13.9 |
| Thorax | 5 | 13.9 |
| Abdomen | 3 | 8.3 |
| Spine | 2 | 5.6 |

* Malignant solitary fibrous tumor in patient #224.
** Epithelioid sarcoma (patient #212) and epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor (patient #228).
第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 13

STS の病変部位を表 2.7.6.16.2.2-3 に示した.

すべての患者がベースライン時に病変部位を有し，1 名あたりの病変部位数の中央値は 2 ヶ所であった．主な病変部位は軟部組織（69.4%），肺（61.1%），肝（27.8%），リンパ節（22.2%）及び胸膜（19.4%）であった．約 3 分の 1 の患者は巨大病変（1 方向の長径が 10 cm 以上又は 2 方向の積が 50 $cm^2$ を超える）を有していた.

表 2.7.6.16.2.2-3　悪性軟部腫瘍の病変部位

| | ET-743 (n = 36) | |
|---|---|---|
| | **No. of sites** | **%** |
| **Number of metastatic disease sites** | | |
| Median | 2 | |
| Range | 1-5 | |
| Patients | | |
| 0 sites | . | . |
| 1 site | 10 | 27.8 |
| 2 sites | 14 | 38.9 |
| ≥ 3 sites | 12 | 33.3 |
| **Sites of disease at baseline** | | |
| Soft tissue | 25 | 69.4 |
| Lung | 22 | 61.1 |
| Liver | 10 | 27.8 |
| Lymph node | 8 | 22.2 |
| Pleura | 7 | 19.4 |
| Bone | 2 | 5.6 |
| Other* | 7 | 19.4 |
| **Bulky disease**** | | |
| Yes | 12 | 33.3 |
| No | 24 | 66.7 |

* Adrenal, bladder, kidney, pancreas, skin, spleen and vagina.
** >10 cm in unidimensional lesions, >10 cm in any dimension, or 50cm$^2$ in the product of both dimensions in bidimensional lesions.

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 14

前治療を表 2.7.6.16.2.2-4 に示した.

前治療としてすべての患者が手術及び化学療法（各 100.0%）を実施していた．放射線治療は過半数（58.3%）の患者が実施していた．化学療法のレジメン数の中央値は 2 レジメン（範囲：1～3 レジメン），抗悪性腫瘍剤数の中央値は 3 剤（範囲：1～6 剤）であった．最も多く用いられた抗悪性腫瘍剤はアントラサイクリン系薬剤であり，単独投与（100.0%）又はイホスファミドとの併用（83.3%）であった.

表 2.7.6.16.2.2-4 前治療

| Previous therapy | ET-743 (n = 36) | |
|---|---|---|
| | n | % |
| **Radiotherapy** | 21 | 58.3 |
| **Surgery** | 36 | 100.0 |
| Number of prior surgical procedures/pt | | |
| Median | 3 | |
| Range | 1-7 | |
| **CHT only** | 30 | 83.3 |
| CHT + biological therapy | 5 | 13.9 |
| CHT + biological + hormonal therapy | 1 | 2.8 |
| **Type of previous CHT** | | |
| Advanced | 26 | 72.2 |
| Adjuvant | 1 | 2.8 |
| Both | 9 | 25.0 |
| **No. of lines of CHT** | | |
| Median | 2 | |
| Range | 1-3 | |
| 1 | 18 | 50.0 |
| 2 | 17 | 47.2 |
| >2* | 1 | 2.8 |
| **No. of CHT agents** | | |
| Median | 3 | |
| Range | 1-6 | |
| 1 | 3 | 8.3 |
| 2 | 11 | 30.6 |
| >2 | 22 | 61.1 |
| **Prior CHT agents** | | |
| Anthracyclines | 36 | 100.0 |
| DTIC | 12 | 33.3 |
| Ifosfamide | 30 | 83.3 |
| Anthracycline + ifosfamide +/- other | 30 | 83.3 |
| **Experimental antineoplastic agents**** | 9 | 25.0 |
| **Time from diagnosis to ET-743 (months)** | | |
| Median | 25.7 | |
| Range | 4.6-150.0 | |
| < 12 months | 4 | 11.1 |
| 12-24 months | 14 | 38.9 |
| > 24 months | 18 | 50.0 |
| **Time from starting last CHT to ET-743 (months)** | | |
| Median | | |
| Range | 7.0 | |
| | 1.8-71.3 | |
| **Time from last dose of previous CHT to ET-743 (months)** | | |
| Median | 3.6 | |
| Range | 1.0-66.2 | |

CHT = chemotherapy

*Patient #335 received 2 lines for advanced therapy and one line of adjuvant therapy (PD< 6 months).

** CT-2584 (4 patients; VX-710 (2 patients); Troglitazone (2 patients); Rosiglitazone (one patient); Flavopiridol (one patient), and NX 211 (one patient). One patient received both Troglitazone and CT-2584, and one patient received both CT-2584 and VX-710.

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 15

### 2.7.6.16.3　　治験薬の投与状況

治験薬の投与サイクル数を表 2.7.6.16.3-1 に，治験薬の投与状況を表 2.7.6.16.3-2 に示した．

投与サイクル数の中央値は 2.0（範囲：1.0～21.0）であった．36 名のうち 21 名（58.3%）が 1～2 サイクルの投与を受け，9 名（25.0%）が 5 サイクル以上の投与を受けた．

Dose intensity の中央値は 457.2 μg/m$^2$/week であり，relative dose intensity の中央値は 91.4%であった．

表 2.7.6.16.3-1　治験薬の投与サイクル数

| | ET-743 (n = 36) | |
|---|---|---|
| **Number of cycles** | **n** | **%** |
| **1*** | 5 | 13.9 |
| **2** | 16 | 44.4 |
| **3** | 1 | 2.8 |
| **4** | 5 | 13.9 |
| **5** | 1 | 2.8 |
| **≥ 6** | 8 | 22.2 |
| **Total** | 36 | 100.0 |

*Patient #202, #212, #220, #332, and #336 received only one treatment cycle.

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 23

表 2.7.6.16.3-2　治験薬の投与状況

| | ET-743 (n = 36) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Median** | **Min** | **Max** | **Mean** | **SDev** |
| **N. of cycles** | 2.0 | 1.0 | 21.0 | 4.4 | 4.7 |
| **Dose intensity (μg/m²/week)** | 457.2 | 196.4 | 509.2 | 420.5 | 94.3 |
| **Total dose (μg/m²)** | 3000.0 | 1437.9 | 26135.4 | 5928.6 | 5845.9 |
| **Relative dose intensity (%)*** | 91.4 | 39.3 | 101.8 | 84.1 | 18.9 |

SDev, standard deviation. *Four patients (patient #104, #121, #227, and #335) had a relative dose intensity > 60% (ranging from 39.3% to 55.1%).

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 24

治験薬の減量状況を表 2.7.6.16.3-3 に示した．

36 名のうち 13 名（36.1%）がサイクル 1 を除いた全 124 サイクルのうち 17 サイクル（13.7%）で本剤を減量した．9 名（25.0%）が 1 回，4 名（11.1%）が 2 回本剤を減量した．

表 2.7.6.16.3-3　治験薬の減量状況

| | ET-743 (n = 36) | |
|---|---|---|
| | n | % |
| **Cycles*** | 36 | 100.0 |
| **Cycles with dose reductions** | 17 | 13.7 |
| **No. of patients with dose reductions** | | |
| 0 | 23 | 63.9 |
| 1 | 9 | 25.0 |
| 2 | 4 | 11.1 |

* Excluding first cycle.

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 29

次サイクルの投与延期状況を表 2.7.6.16.3-4 に示した.

36 名のうち 1 回以上次サイクルの投与を延期した患者は 20 名（55.6%）であった．1 回の投与延期は 7 名（19.4%），2 回の投与延期は 4 名（11.1%），3 回以上の投与延期は 9 名（25.0%）であった.

表 2.7.6.16.3-4　次サイクルの投与延期状況

| | ET-743 (n = 36) | |
|---|---|---|
| **Number of cycles delayed** | **n** | **%** |
| **0** | 16 | 44.4 |
| **1** | 7 | 19.4 |
| **2** | 4 | 11.1 |
| **>2** | 9 | 25.0 |
| **Total** | 36 | 100.0 |

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 25

## 2.7.6.16.4　薬物動態解析

本剤の薬物速度論的パラメータを表 2.7.6.16.4-1 に示した.

本剤の血漿中濃度のデータは，登録された 36 名中 33 名から得られ，そのうちの 29 名が評価可能例であった.

点滴終了直前に本剤の最高血漿中薬物濃度（$C_{max}$）に達した．点滴終了後，本剤の血漿中濃度は速やかに低下し，最終消失相ではより緩徐に低下した．$C_{max}$ 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の患者間変動（変動係数）はそれぞれ 57.6%及び 48.8%であった.

表 2.7.6.16.4-1　トラベクテジンの薬物速度論的パラメータ

| | $C_{max}$ (pg/mL) | AUC (ng*h/mL) | Cl (L/h) | $V_{ss}$ (L) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| n | 29 | 28 | 28 | 28 | 29 |
| geometric mean | 1038.6 | 40.0 | 66.4 | 1976.3 | 37.5 |
| arithmetic mean | 1164.7 | 43.5 | 72.9 | 2674.8 | 44.1 |
| arithmetic std | 670.9 | 21.2 | 30.5 | 2269.7 | 29.9 |

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Overall Synopsis

本報告書では薬力学解析を実施しなかった.

### 2.7.6.16.5 有効性の評価

#### 2.7.6.16.5.1 奏効率

独立画像評価機関による奏効率を表 2.7.6.16.5.1-1 に示した.

PR は 3 名であった［奏効率＝8.3%，95% CI : 1.7%～22.5%］. PR を示した患者 3 名の奏効期間はそれぞれ 6.5 ヶ月，7.6 ヶ月以上及び 10.2 ヶ月であった. 病勢安定（SD）は 12 名（33.3%）であり，このうち 2 名では 25%～50%の腫瘍縮小［やや奏効（MR)］が認められた. PD を示したのは 20 名（55.6%）であり，1 名はベースライン時に測定可能病変がなかったために評価不能（NE）となった.

表 2.7.6.16.5.1-1 独立画像評価機関による奏効率（ITT 集団）

| | ET-743 (n = 36) | |
|---|---|---|
| | n | %* |
| Partial response | 3 | 8.3 |
| Stable disease | 12 | 33.3 |
| Progressive disease | 20 | 55.6 |
| Non-evaluable | 1 | 2.8 |
| Total | 36 | 100.0 |
| Overall response rate | 3 | 8.3 (1.7-22.5) |

*Except for ORR where % and CI 95% are shown.

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 19

#### 2.7.6.16.5.2 無増悪生存期間

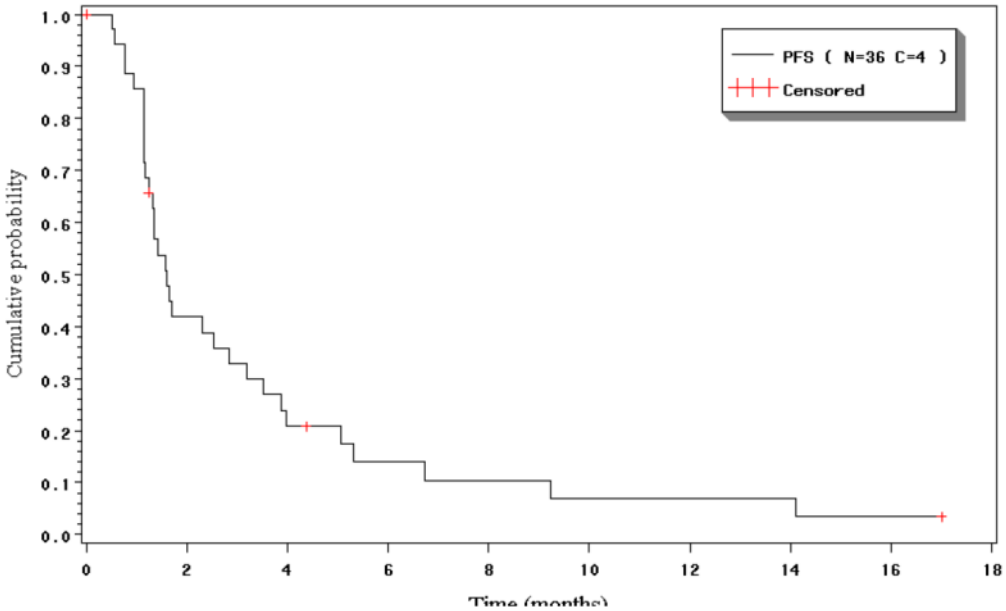
独立画像評価機関による PFS を表 2.7.6.16.5.2-1 及び図 2.7.6.16.5.2-1 に示した.

PFS の中央値は 1.6 ヶ月（95% CI : 1.3～2.8 ヶ月）であり，3，6 及び 12 ヶ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 32.9%，13.9%及び 7.0%であった.

表 2.7.6.16.5.2-1 無増悪生存期間（独立画像評価機関）

| | ET-743 (n = 36) |
|---|---|
| | Peer review |
| n | 36 |
| Censored | 4 |
| Median (months) | 1.6 (CI 95%, 1.3-2.8) |
| PFS at 3 months | 32.9% (CI 95%, 17.0-48.7) |
| PFS at 6 months | 13.9% (CI 95%, 1.8-26.0) |
| PFS at 12 months | 7.0% (CI 95%, 0-16.1%) |

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 21




第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Figure 3

**図 2.7.6.16.5.2-1 無増悪生存期間**

## 2.7.6.16.5.3 全生存期間

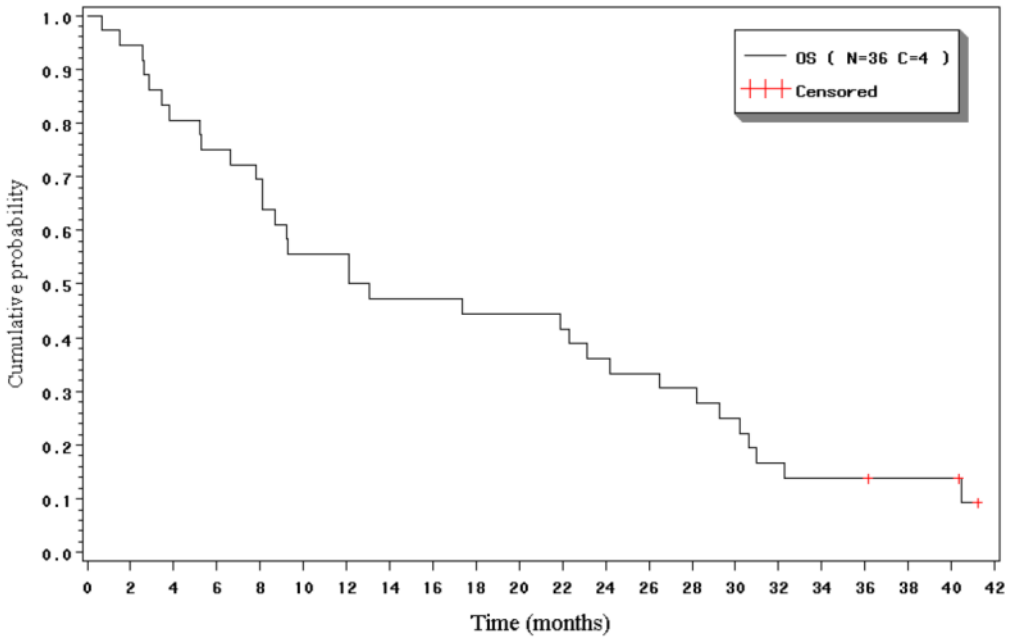
全生存期間（OS）を表 2.7.6.16.5.3-1 及び図 2.7.6.16.5.3-1 に示した.

追跡調査期間（中央値 41.2 ヶ月）での OS の中央値は 12.6 ヶ月（95% CI：8.1～24.2 ヶ月）であり，12 ヶ月及び 24 ヶ月時点の全生存率はそれぞれ 55.6%及び 36.1%であった.

**表 2.7.6.16.5.3-1 全生存期間**

| | **ET-743 (n = 36)** |
|---|---|
| | **Survival data** |
| **n** | 36 |
| **Censored** | 4 |
| **Median (months)** | 12.6 (CI 95%, 8.1-24.2) |
| **OS at 12 months** | 55.6% (CI 95%, 39.3-71.8) |
| **OS at 24 months** | 36.1% (CI 95%, 20.4-51.8) |

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 22




第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Figure 4

**図 2.7.6.16.5.3-1　全生存期間**

## 2.7.6.16.6　安全性の評価

### 2.7.6.16.6.1　有害事象

有害事象と治験薬の因果関係は「関係あり」,「多分関係あり」,「可能性あり」,「多分関係なし」,「関係なし」の 5 段階で判定し，このうち治験責任医師が因果関係を「関係あり」,「多分関係あり」,「可能性あり」と判断した有害事象を本試験の副作用とした.

有害事象を表 2.7.6.16.6.1-1 に示した.

グレード 4 の有害事象は，骨髄性白血病，呼吸困難，胸水（各 1 名，2.8%）であった．2 名以上にみられたグレード 3 の有害事象は，嘔気（3 名，8.3%），疲労，深部静脈血栓（四肢）（各 2 名，5.6%）であった.

ほとんどの有害事象は軽度又は中等度（グレード 1 又は 2）であった.

表 2.7.6.16.6.1-1 有害事象（グレード別発現割合）

| | | ET-743 (n = 36) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Grade | | | | | | | | | |
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Blood and lymphatic system disorders** | Coagulopathy | 34 | 94.4 | . | . | 1 | 2.8 | 1 | 2.8 | . | . |
| **Cardiac disorders** | Tachycardia | 34 | 94.4 | 2 | 5.6 | . | . | . | . | . | . |
| **Ear and labyrinth disorders** | Ear pain | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Sensation of block in ear | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Gastrointestinal disorders** | Abdominal distension | 31 | 86.1 | 5 | 13.9 | . | . | . | . | . | . |
| | Abdominal pain lower | 35 | 97.2 | . | . | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Abdominal pain NOS | 31 | 86.1 | 2 | 5.6 | 2 | 5.6 | 1 | 2.8 | . | . |
| | Abdominal pain upper | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Abdominal tenderness | 34 | 94.4 | 2 | 5.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Constipation | 17 | 47.2 | 13 | 36.1 | 5 | 13.9 | 1 | 2.8 | . | . |
| | Diarrhea NOS | 30 | 83.3 | 4 | 11.1 | 1 | 2.8 | 1 | 2.8 | . | . |
| | Dyspepsia | 32 | 88.9 | 4 | 11.1 | . | . | . | . | . | . |
| | Fecal abnormality NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Flatulence | 34 | 94.4 | 2 | 5.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Gastrointestinal hemorrhage NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Nausea | 14 | 38.9 | 15 | 41.7 | 4 | 11.1 | 3 | 8.3 | . | . |
| | Stomatitis | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Vomiting NOS | 26 | 72.2 | 6 | 16.7 | 3 | 8.3 | 1 | 2.8 | . | . |
| **General disorders and administration site conditions** | Chest pain | 31 | 86.1 | 4 | 11.1 | . | . | 1 | 2.8 | . | . |
| | Discomfort NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Fatigue | 10 | 27.8 | 14 | 38.9 | 10 | 27.8 | 2 | 5.6 | . | . |
| | Injection site bruising | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Injection site pain | 34 | 94.4 | 1 | 2.8 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Injection site reaction | 35 | 97.2 | . | . | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Edema NOS | 35 | 97.2 | . | . | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Edema peripheral | 33 | 91.7 | 2 | 5.6 | . | . | 1 | 2.8 | . | . |
| | Pyrexia | 30 | 83.3 | 5 | 13.9 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Rigors | 34 | 94.4 | 2 | 5.6 | . | . | . | . | . | . |
| **Hepatobiliary disorders** | Liver tenderness | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Infections and infestations** | Infection NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Injection site infection | 35 | 97.2 | . | . | . | . | 1 | 2.8 | . | . |
| | Upper respiratory tract infection NOS | 35 | 97.2 | . | . | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Urinary tract infection NOS | 35 | 97.2 | . | . | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | Radiation skin sensitivity | 34 | 94.4 | 2 | 5.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Vena cava injury | 35 | 97.2 | . | . | . | . | 1 | 2.8 | . | . |

表 2.7.6.16.6.1-1 有害事象（グレード別発現割合）（続き）

| | | ET-743 (n = 36) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Grade | | | | | | | | | |
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Investigations** | Cardiac murmur NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Weight decreased | 33 | 91.7 | 3 | 8.3 | . | . | . | . | . | . |
| **Metabolism and nutrition disorders** | Anorexia | 29 | 80.6 | 5 | 13.9 | 2 | 5.6 | . | . | . | . |
| | Appetite decreased NOS | 33 | 91.7 | 3 | 8.3 | . | . | . | . | . | . |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | Arthralgia | 32 | 88.9 | 3 | 8.3 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Arthritis NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Back pain | 34 | 94.4 | 2 | 5.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Hip deformity NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Joint stiffness | 34 | 94.4 | 2 | 5.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Muscle cramps | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Myalgia | 34 | 94.4 | 1 | 2.8 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Swelling NOS | 34 | 94.4 | 2 | 5.6 | . | . | . | . | . | . |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)** | Benign skin neoplasm NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Myelocytic leukemia | 35 | 97.2 | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.8 |
| | Pain NOS | 24 | 66.7 | 8 | 22.2 | 3 | 8.3 | 1 | 2.8 | . | . |
| **Nervous system disorders** | Taste disturbance | 34 | 94.4 | 1 | 2.8 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Dysphonia | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Palsy Bells | 35 | 97.2 | . | . | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Peripheral motor neuropathy | 35 | 97.2 | . | . | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Peripheral sensory neuropathy | 31 | 86.1 | 5 | 13.9 | . | . | . | . | . | . |
| | Dizziness (excl vertigo) | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Headache NOS | 31 | 86.1 | 5 | 13.9 | . | . | . | . | . | . |
| **Psychiatric disorders** | Anxiety | 31 | 86.1 | 5 | 13.9 | . | . | . | . | . | . |
| | Mood alteration NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Mood swings | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Restlessness | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Insomnia | 28 | 77.8 | 7 | 19.4 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| **Renal and urinary disorders** | Urinary tract disorder NOS | 33 | 91.7 | 2 | 5.6 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| **Reproductive system and breast disorders** | Amenorrhea NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Vaginal hemorrhage | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | Breath sounds decreased | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Chest tenderness | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Dyspnea | 24 | 66.7 | 5 | 13.9 | 5 | 13.9 | 1 | 2.8 | 1 | 2.8 |
| | Excessive bronchial secretion | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |

表 2.7.6.16.6.1-1 有害事象（グレード別発現割合）（続き）

| | | ET-743 (n = 36) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Grade | | | | | | | | | |
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| | Hemoptysis | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Nasal congestion | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Sore throat NOS | 32 | 88.9 | 3 | 8.3 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Pleural effusion | 35 | 97.2 | . | . | . | . | . | . | 1 | 2.8 |
| | Pleuritic pain | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Postnasal drip | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Bronchospasm | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Cough | 30 | 83.3 | 6 | 16.7 | . | . | . | . | . | . |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | Alopecia | 34 | 94.4 | 1 | 2.8 | . | . | 1 | 2.8 | . | . |
| | Dermatitis NOS | 32 | 88.9 | 3 | 8.3 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Dry skin | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Rash papular | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Skin disorder NOS | 34 | 94.4 | 2 | 5.6 | . | . | . | . | . | . |
| | Skin irritation | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Telangiectasia | 35 | 97.2 | . | . | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Contusion | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Surgical and medical procedures** | Operation NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| **Vascular disorders** | Flushing | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Hot flushes NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | . | . |
| | Venous thrombosis deep (limbs) | 34 | 94.4 | . | . | . | . | 2 | 5.6 | . | . |

NOS = not otherwise specified.
Toxicities related with laboratory values are shown in Section 6.4.
Fifteen unrelated AEs had uncoded grade: two in patient #212 (breath sounds decreased, and pleural effusion), 12 in patient #214 (6 breath sounds decreased, and 6 pleural effusion), and one in patient #229 (injection site reaction).
One unlikely AE had uncoded grade: breath sounds decreased in patient #220.

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 61

## 2.7.6.16.6.2 副作用

副作用を表 2.7.6.16.6.2-1 に示した.

グレード 4 の副作用はなく，グレード 3 の副作用は嘔気（3 名，8.3%），疲労（2 名，5.6%），腹痛，嘔吐，脱毛症，深部静脈血栓（四肢）（各 1 名，2.8%）であった.

表 2.7.6.16.6.2-1　副作用（グレード別発現割合）

| | | ET-743 (n = 36 patients) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Grade | | | | | | | |
| | | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Cardiac disorders** | Tachycardia | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| **Gastrointestinal disorders** | Abdominal distension | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Abdominal pain NOS | 34 | 94.4 | 1 | 2.8 | . | . | 1 | 2.8 |
| | Constipation | 29 | 80.6 | 6 | 16.7 | 1 | 2.8 | . | . |
| | Diarrhea NOS | 33 | 91.7 | 1 | 2.8 | 2 | 5.6 | . | . |
| | Dyspepsia | 33 | 91.7 | 3 | 8.3 | . | . | . | . |
| | Nausea | 15 | 41.7 | 14 | 38.9 | 4 | 11.1 | 3 | 8.3 |
| | Stomatitis | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Vomiting NOS | 28 | 77.8 | 4 | 11.1 | 3 | 8.3 | 1 | 2.8 |
| **General disorders and administration site conditions** | Fatigue | 14 | 38.9 | 11 | 30.6 | 9 | 25.0 | 2 | 5.6 |
| | Injection site bruising | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Edema NOS | 35 | 97.2 | . | . | 1 | 2.8 | . | . |
| | Edema peripheral | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Pyrexia | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Rigors | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| **Investigations** | Weight decreased | 34 | 94.4 | 2 | 5.6 | . | . | . | . |
| **Metabolism and nutrition disorders** | Anorexia | 29 | 80.6 | 5 | 13.9 | 2 | 5.6 | . | . |
| | Appetite decreased NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | Joint stiffness | 34 | 94.4 | 2 | 5.6 | . | . | . | . |
| | Myalgia | 34 | 94.4 | 1 | 2.8 | 1 | 2.8 | . | . |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)** | Pain NOS | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| **Nervous system disorders** | Taste disturbance | 35 | 97.2 | . | . | 1 | 2.8 | . | . |
| | Peripheral sensory neuropathy | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Headache NOS | 34 | 94.4 | 2 | 5.6 | . | . | . | . |
| **Psychiatric disorders** | Insomnia | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | Dyspnea | 33 | 91.7 | 2 | 5.6 | 1 | 2.8 | . | . |
| | Cough | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | Alopecia | 35 | 97.2 | . | . | . | . | 1 | 2.8 |
| **Vascular disorders** | Flushing | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 | . | . | . | . |
| | Venous thrombosis deep (limbs) | 35 | 97.2 | . | . | . | . | 1 | 2.8 |

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 30

## 2.7.6.16.6.3　死亡例

追跡期間を含む試験期間中に 32 名が死亡した．副作用による死亡はなかった．ほとんどの死亡は疾患の進行によるものであった．

### 2.7.6.16.6.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.16.6.4-1 に示した.

重篤な副作用 は 3 名（8.3%）に 4 件発現した．その内訳は，発熱性好中球減少症が 2 名（うち 1 名はグレード 3 の重篤な腹痛を併発），嘔気，嘔吐及び便秘の併発が 1 名であった．3 名の重篤な有害事象はすべて回復し，後遺症はなかった.

表 2.7.6.16.6.4-1 重篤な有害事象

| PT ID | Age | Sex | Dose ($\mu g/m^2$) | Cycle No | Infusion Date (d/m/y) | Event Term (MedDRA PT) | Onset Date (d/m/y) | End date (d/m/y) | Severity (NCI-CTC) | Seriousness | Action taken | Outcome | Causality |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **104** | 60 | F | 1500 | 1 | 27/09/99 | Catheter related complication | 17/10/99 | 20/10/99 | 2 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **121** | 54 | M | 1500 | 2 | 24/01/00 | Dyspnea<br>Pleural effusion | 30/01/00 | 08/02/00 | 4 | Hospitalization<br>Life threatening | None | Recovered | Not related |
| | | | 1200 | 4 | 02/05/00 | Dyspnea | 11/05/00 | 13/05/00 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **201** | 47 | F | 1500 | 2 | 12/10/99 | Deep Vein Thrombosis | 21/10/99 | 22/10/99 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **207** | 46 | F | 1200 | 6 | 25/01/00 | Pulmonary embolism | 10/03/00 | 13/03/00 | 2 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **209** | 42 | F | 1500 | 2 | 25/10/99 | Abdominal pain<br>Febrile neutropenia | 02/11/99<br>04/11/99 | 21/11/99<br>16/11/99 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Possible<br>Definitive |
| **211** | 68 | F | 1500 | 2 | 02/11/99 | Deep Vein Thrombosis | 19/11/99 | 20/11/99 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **217** | 37 | F | 1500 | 2 | 30/11/99 | Superior Vena Caval Occlusion<br>Pyrexia<br>Cough<br>Disease progression | 14/12/99 | 15/12/99 | 3 | Hospitalization | None | Recovered with sequelae | Not related |
| **220** | 48 | M | 1500 | 1 | 18/01/00 | Febrile Neutropenia | 02/02/00 | 06/02/00 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Probable |
| **222** | 50 | F | 1500 | 1 | 08/02/00 | Thrombosis | 10/02/00 | 12/02/00 | 3 | Hospitalization | None | Recovered | Unlikely |
| | 50 | F | 1500 | 2 | 29/02/00 | Dyspnea<br>Disease progression | 08/03/00<br>08/03/00 | 09/03/00<br>24/03/00 | 3<br>5 | Hospitalization<br>Death | Withdrawn | Recovered<br>Death | Not related |
| **225** | 41 | F | 1200 | 2 | 10/04/00 | Nausea<br>Vomiting<br>Constipation | 16/04/00 | 20/04/00 | 3 | Hospitalization | Treatment red and del | Recovered | Probable |
| | 41 | F | 1200 | 2 | 10/04/00 | Myeloid Leukemia<br>Headache<br>Malaise<br>Dyspnea<br>Renal failure<br>Hepatic function abnormal | 27/05/00 | 29/05/00 | 5 | Death | Withdrawn | Death | Unlikely |
| **331** | 55 | M | 1000 | 5 | 11/08/00 | Axillary mass | 18/08/00 | 19/08/00 | 1 | Hospitalization | None | Recovered | Not related |
| **332** | 21 | F | 1500 | 1 | 10/04/00 | Disease progression | 22/04/00 | 01/05/00 | 5 | Death | Withdrawn | Death | Not related |

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 32

### 2.7.6.16.6.5 重要な有害事象

サイクル 1 の投与後に治験薬との因果関係が「可能性あり」と判断されたグレード 2 の疲労が 1 名に発現し，本試験を中止した.

### 2.7.6.16.6.6 中止に至った有害事象

有害事象による投与中止は 2 名であった．1 名はサイクル 2 の投与後に急性骨髄性白血病を発現し，死亡した．これは前治療のアントラサイクリン系薬剤によるものと考えられた．他の 1 名はサイクル 1 の投与後に治験薬との因果関係が「可能性あり」と判断されたグレード 2 の疲労を発現し，本試験を中止した.

### 2.7.6.16.6.7 臨床検査値の異常変動

血液毒性及び肝毒性のグレード別発現割合をそれぞれ表 2.7.6.16.6.7-1 及び表 2.7.6.16.6.7-2 に示した.

グレード 3 又は 4 の主な血液毒性は白血球減少症（41.7%）及び好中球減少症（38.9%）であった．これらが発熱又は感染を伴うことはほとんどなく，発熱性好中球減少症がみられたのは 2 名のみであった．グレード 3 の血小板減少症は 6 名（16.7%）にみられ，グレード 4 はみられなかった．グレード 3 又は 4 の貧血は 6 名（16.7%）にみられた．本試験の患者数は少ないものの，血液毒性については蓄積性はみられなかった.

肝毒性のうち, グレード 3 又は 4 が報告されたのは, ALT 増加 9 名（25.0%）, AST 増加 8 名（22.2%）のみであり，他の肝機能検査値（ビリルビン及び ALP）については，グレード 3 以上の毒性はみ

られなかった．トランスアミナーゼ増加はおおむね急性かつ可逆的で，重大な臨床的影響は認められなかった．

表 2.7.6.16.6.7-1　血液毒性のグレード別発現割合

| | ET-743 (n =36) | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade | | | | | | | | | | Total |
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n |
| WBC | 6 | 16.7 | 7 | 19.4 | 8 | 22.2 | 10 | 27.8 | 5 | 13.9 | 36 |
| Hemoglobin | 7 | 19.4 | 7 | 19.4 | 16 | 44.4 | 3 | 8.3 | 3 | 8.3 | 36 |
| Platelets | 23 | 63.9 | 5 | 13.9 | 2 | 5.6 | 6 | 16.7 | . | . | 36 |
| Neutrophils | 7 | 19.4 | 9 | 25.0 | 6 | 16.7 | 10 | 27.8 | 4 | 11.1 | 36 |

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 34

表 2.7.6.16.6.7-2　肝毒性のグレード別発現割合

| | ET-743 (n = 36) | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade | | | | | | | | | | Total |
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n |
| Total bilirubin | 31 | 86.1 | 4 | 11.1 | 1 | 2.8 | . | . | . | . | 36 |
| AP | 21 | 58.3 | 13 | 36.1 | 2 | 5.6 | . | . | . | . | 36 |
| AST | 5 | 13.9 | 11 | 30.6 | 12 | 33.3 | 7 | 19.4 | 1 | 2.8 | 36 |
| ALT | 4 | 11.1 | 13 | 36.1 | 10 | 27.8 | 7 | 19.4 | 2 | 5.6 | 36 |

第 5.3.5.2.5 項 ET-B-017-99 CSR Table 37

## 2.7.6.16.7　　結論

化学療法の前治療歴が 1 又は 2 レジメンの STS 患者で本剤 1500 μg/m$^2$ の 3 週間ごと 24 時間静脈内投与の有効性を検討したところ，目標とする奏効率を達成した［奏効率 8.3%（95% CI：1.7%～22.5%）］．3 ヶ月時点の無増悪生存率は 32.9%（95% CI：17.0%～48.7%），6 ヶ月時点では 13.9%（95% CI：1.8%～26.0%）であった．これらの無増悪生存率は，STS 患者でのイホスファミド又はダカルバジンによる二次療法の 3 ヶ月時点の無増悪生存率 39%（6 ヶ月時点 14%）という European Organization for Research and Treatment of Cancer の STS グループにより報告された結果と一致している. 更に, 本剤の忍容性プロファイルは他の忍容性が良好な化学療法剤と同様である．毒性の概要はこのタイプの薬剤として容認できるものであり，血液毒性及び肝毒性が最も多く認められるものの，早期に可逆性を示し，蓄積毒性は認められなかった．

以上のことから, 従来の薬剤による化学療法の前治療歴のある STS 患者に対する二次療法又は三次療法としての本剤の有効性及び忍容性が示された．